

CLINICAL NEUROSCIENCE

67. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2014. JANUÁR 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Levodopa/carbidopa intestinalis géllel végzett klinikai vizsgálatok
Klivényi Péter, Vécsei László

Az alvás szerepe az implicit tanulási folyamatokban

Csábi Eszter, Németh Dezső

A tudat és az agy alapműködési hálózatának a kapcsolata

Gyulaházi Judit, Varga Katalin

A test leképződésének többszörös károsodása neglect szindrómában

SNagy Zita, Verseghi Anna, VKomlósi Anna, Rákóczi Balázs,
Boros Erzsébet

A primer insomnia diagnosztizálása aktigráfiával – Jobb eredmények az adatok kiválogatásával

Rajna Péter, Takács Johanna

Dostojevszkij epilepsziájáról az újabb neurobiológiai adatok tükrében

Tényi Dalma, Rajna Péter, Janszky József, Horváth Zsuzsanna,

Tényi Tamás, Gyimesi Csilla

Pneumococcus meningitis várandósság során

Scharek Petra, Jekkel Csilla, Budai József, Szilasi Zsuzsanna,

Helferich Frigyes, Árva Ilona, Váradi András, Létay Erzsébet,

Katona Katalin, Rókusz László

Alvás-EEG Williams-szindrómára discordans képzetű ikreknél

Bódizs Róbert, Gombos Ferenc, Szócs Katalin, Réthelyi M. János,
Gerván Patrícia, Kovács Ilona

Clinical studies with levodopa/carbidopa intestinal gel
Péter Klivényi, László Vécsei

The role of sleep in the implicit learning processes

Eszter Csábi, Dezső Németh

Relationship between default mode network and consciousness

Judit Gyulaházi, Katalin Varga

Multiple disruption of the body representation in neglect

Zita SNagy, Anna Verseghi, Anna VKomlósi, Balázs Rákóczi,
Erzsébet Boros

Diagnosis of primary insomnia by actigraphy – Improved results by data selection

Péter Rajna, Johanna Takács

Dostoyevsky's epilepsy in the light of recent neurobiological data

Dalma Tényi, Péter Rajna, József Janszky, Zsuzsanna Horváth,

Tamás Tényi, Csilla Gyimesi

Pneumococcal meningitis in a pregnant woman

Petra Scharek, Csilla Jekkel, József Budai, Zsuzsanna Szilasi,

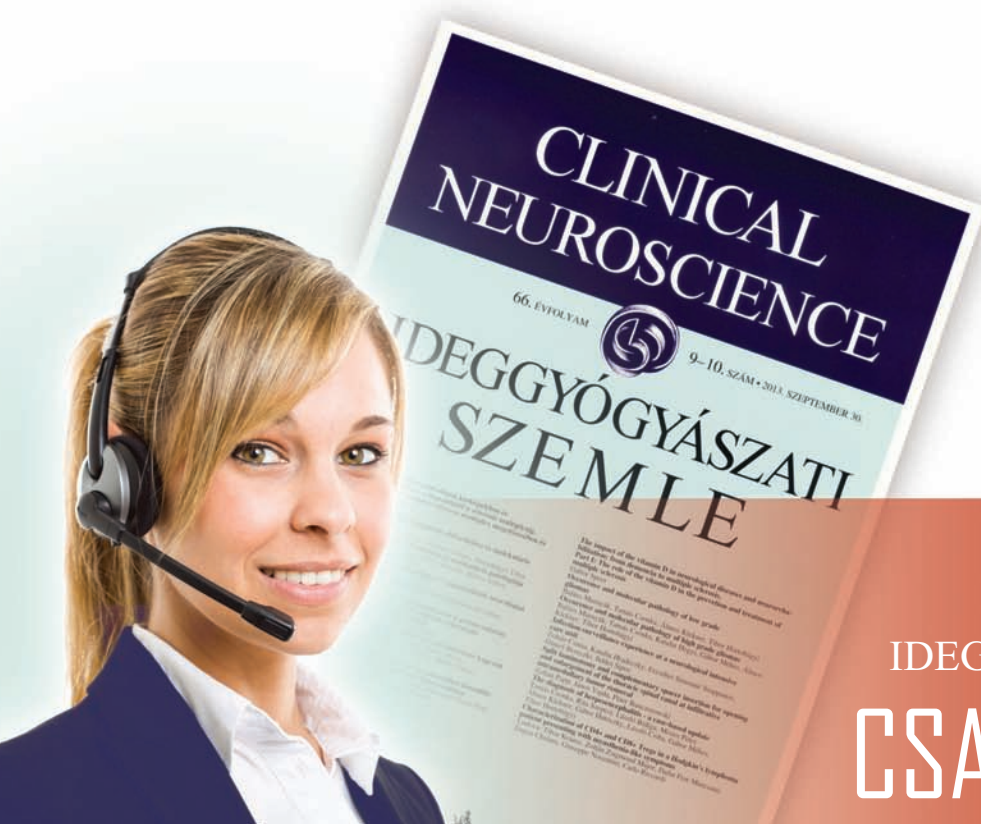
Frigyes Helferich, Ilona Árva, András Váradi, Erzsébet Létay,

Katalin Katona, László Rókusz

Sleep-EEG in dizygotic twins discordant for Williams syndrome

Róbert Bódizs, Ferenc Gombos, Katalin Szócs, János M. Réthelyi,
Patrícia Gerván, Ilona Kovács





IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE CSAK EGY HÍVÁS!

Akár meghosszabbítani szeretné korábbi előfizetését, akár újat kíván kötni, Önnek nincs más dolga, mint felhívni bennünket az 1 316 4598 számon, ahol személyesen egyeztethet sokszínű további ajánlatunkról is:

- ingyenesen igényelhet példányt az Önnél hiányzó korábbi számainkból*
- igény esetén tematikus válogatást küldünk Önnek korábbi cikkeinkből
- további 9 lapból választhat előfizetése mellé, kedvező keresztelőfizetési konstrukcióban.

Hívja az **1 316 4598**-as telefonszámot!
(nem emelt díjas telefonszám)

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

AZ EGYETLEN IMPAKTFAKTORRAL RENDELKEZŐ,
MAGYAR NYELVŰ ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT
MAGYARORSZÁGON.

* a kiadó rendelkezésére álló portfóliójából, maximum 2 példány erejéig.

Az előfizetési díj:	7900 Ft/év.
Előfizetői csomagjainkról bővebben:	www.elitmed.hu/kiadvanyaink//ideggyogyaszatiszemle
Ön csekken vagy átutalással is megrendelheti a lapot vagy emailen is leadhatja rendelését:	Bankszámlaszám: 10404089-40810913, terjesztes@lam.hu
Kiadja:	Literatura Medica Kiadó

CLINICAL NEUROSCIENCE

67. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2014. JANUÁR 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL

of the

Hungarian Neurological Society,
Hungarian Neurosurgical Society,
Hungarian Society of Clinical Neurophysiology,
Hungarian Society of Child Neurology,
Hungarian Society of Neuroradiology,
Hungarian Epilepsy League,
Hungarian Spine Society,
Horányi Béla Hungarian Clinical Neuroscience Society,
Hungarian Stroke Society,
Hungarian Neuroscience Society.

•

Magyar Neurológiai Társaság,
a Magyar Idegsebészeti Társaság,
a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság,
Magyar Gyermekneurológiai Társaság,
a Magyar Neuroradiológiai Társaság,
a Magyar Epilepszia Liga,
a Magyar Gerincgyógyászati Társaság,
a Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság,
a Magyar Stroke Társaság
és a Magyar Idegtudományi Társaság
HIVATALOS LAPJA.

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

Bodósi Mihály Szeged
Janka Zoltán Szeged
Szilárd János Szeged
Vécsei László Szeged

Ivan Bodis-Wollner New York
György Buzsáki Newark
Ferenc A. Fornadi Leun-Biskirchen
Balázs Gulyás Stockholm
László Solymosi Würzburg

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

Bereczki Dániel Budapest
Csanda Endre Budapest
Csiba László Debrecen
Csibri Éva Budapest
Deák György Budapest
Dóczi Tamás Pécs
Elekes Károly Tihany
Folyovich András Budapest
Freund Tamás Budapest
György Ilona Debrecen
Halász Péter Budapest
Kenéz József Budapest
Klauber András Budapest
Komoly Sámuel Pécs
Mechler Ferenc Debrecen
Nagy Zoltán Budapest
Nyáry István Budapest
Palkovits Miklós Budapest
Pálffy György Pécs
Szirmai Imre Budapest
Takáts Annamária Budapest
Tringer László Budapest

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

Alexander A. Borbély Zürich
Maurice Choux Marseilles
Karl Ekblom Stockholm
Franz Gerstenbrand Wien
Georg Gosztonyi Berlin
Andrew Kertesz London, Ontario
Carl Hermann Lücking Freiburg
Fritz Magerl St. Gallen
Jerzy Majkowski Warsaw
Joseph B. Martin Boston
Hans-Jürgen Möller München
Axel Perneczky Mainz
Frank Clifford Rose London
Hermann Stefan Erlangen
Arthur D. Steffee Cleveland
Karsten Voigt Tübingen

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

Csépány Tünde Debrecen
Janszky József Pécs
Kamondi Anita Budapest
Szok Délia Szeged

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
Telefon: (36-62) 545-355; fax: (36-62) 545-597,
e-mail: tajti.janos@med.u-szeged.hu

A Literatura Medica Kiadó az Ideggyógyászati
Szemlében közölt hirdetések tartalmáért nem vállal
felelősséget.

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft+áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft+áfa/év
Támogatóink névsorát 2013. utolsó lapszámában, illetve az
online felületen jelezzük
A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



Kiadja és terjeszti: **LITERATURA MEDICA**
KIADÓ KFT.

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: dr. Lipták Judit
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Kellermann József
Nyomdai munkák:
Vareg Nyomda, Budapest
Csomagolja: Kabala Plusz Kft.
Postacím: 1539 Bp., Pf. 603

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Levodopa/carbidopa intestinalis géllal végzett klinikai vizsgálatok	5
Klivényi Péter, Vécsei László	

Az alvás szerepe az implicit tanulási folyamatokban	9
Csábi Eszter, Németh Dezső	

A tudat és az agy alapműködési hálózatának a kapcsolata	19
Gyulaházi Judit, Varga Katalin	

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A test leképződésének többszörös károsodása neglect szindrómában	31
SNagy Zita, Verseghi Anna, VKomlósi Anna, Rákóczi Balázs, Boros Erzsébet	

A primer insomnia diagnosztizálása aktigráfiával – Jobb eredmények az adatok kiválogatásával	43
Rajna Péter, Takács Johanna	

RÖVID KÖZLEMÉNY

Dosztoyevszkij epilepsiájáról az újabb neurobiológiai adatok tükrében	52
Tényi Dalma, Rajna Péter, Janszky József, Horváth Zsuzsanna, Tényi Tamás, Gyimesi Csilla	

ESETISMERTETÉSEK

Pneumococcus meningitis várandósság során	56
Scharek Petra, Jekkel Csilla, Budai József, Szilasi Zsuzsanna, Hefnerich Frigyes, Árvai Ilona, Váradi András, Létay Erzsébet, Katona Katalin, Rókusz László	

Alvás-EEG Williams-szindrómára discordans képetűjű ikreknél	59
Bódizs Róbert, Gombos Ferenc, Szócs Katalin, Réthelyi M. János, Gerván Patrícia, Kovács Ilona	

KÖNYVISMERTETÉS

Ritka betegségek – küzdelem az élet határain	69
Mechler Ferenc	

FÓRUM

Nature Reviews Drug Discovery: szerkesztőségi felkérésre szegedi idegkutatók kinurenin-témakörben született munkája jelent meg a neves szaklapban (IF: 33,078)	70
Vécsei László	

KONGRESSZUSI NAPTÁR	71
----------------------------------	-----------

REVIEW ARTICLES

Clinical studies with levodopa/carbidopa intestinal gel	5
Péter Klivényi, László Vécsei	

The role of sleep in the implicit learning processes	9
Eszter Csábi, Dezső Németh	

Relationship between default mode network and consciousness	19
Judit Gyulaházi, Katalin Varga	

ORIGINAL ARTICLES

Multiple disruption of the body representation in neglect	31
Zita SNagy, Anna Verseghi, Anna VKomlósi, Balázs Rákóczi, Erzsébet Boros	

Diagnosis of primary insomnia by actigraphy – Improved results by data selection	43
Péter Rajna, Johanna Takács	

SHORT ARTICLE

Dostoyevsky's epilepsy in the light of recent neurobiological data	52
Dalma Tényi, Péter Rajna, József Janszky, Zsuzsanna Horváth, Tamás Tényi, Csilla Gyimesi	

CASE REPORTS

Pneumococcal meningitis in a pregnant woman	56
Petra Scharek, Csilla Jekkel, József Budai, Zsuzsanna Szilasi, Frigyes Hefnerich, Ilona Árvai, András Váradi, Erzsébet Létay, Katalin Katona, László Rókusz	

Sleep-EEG in dizygotic twins discordant for Williams syndrome	59
Róbert Bódizs, Ferenc Gombos, Katalin Szócs, János M. Réthelyi, Patrícia Gerván, Ilona Kovács	

BOOK REVIEW

Rare diseases – struggle on borders of life	69
Ferenc Mechler	

FORUM

Nature Reviews Drug Discovery: editorial article of neuroscientists from Szeged about kynurenine (IF: 33,078)	70
László Vécsei	

CONGRESS CALENDAR	71
--------------------------------	-----------

Lapszámunk hirdetői:

Richter Gedeon Nyrt. (4. borítóoldal), AbbVie Kft. (4. oldal)

A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in:
Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition,
ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar

DUODOPA

Kapocs a minőségi élethez előrehaladott stádiumú Parkinson-kórban¹



 Duodopa®

Hivatkozás: 1. Devos D. és mtsai. Mov Disord 2009; 24: 993-1000

Rövidített alkalmazási előírás Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml intesztinális gél (OGYI-T-10543/01)

ATC kód: N04B A02, **Minőségi és mennyiségi összetétel:** 20,00 mg levodopa és 5,00 mg karbidopa-monohidrát 1 ml gélben. **Terápiás javallatok:** Levodopára reagáló, súlyos motoros fluktuációval és hyper-/dyskinesiaival járó, előrehaladott Parkinson-kór olyan esetei, amikor az antiparkinson szerek rendelkezésre álló gyógyszer-kombinációi nem hoznak kielégítő eredményt.

Adagolás és alkalmazás: A gyógyszer adagolására állandó szonda használatos, melyet percutan endoszkópos gastrostomia során helyeznek be. A dózist a beteg egyéni optimális klinikai választás alapul véve kell beállítani. A Duodopát kezdetben monoterápiában kell alkalmazni. A Duodopa teljes napi adagja három, egyénileg meghatározott dózisból tevődik össze: a reggeli bolus adag, a folyamatos fenntartó adag és az extra bolus adagok. **Ellenjavallatok:** levodopával, karbidopával vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, szűk zugú glaucoma, súlyos máj-, ill. veseelégtelenség, súlyos szívelégtelenség, súlyos cardialis arhythmia, akut stroke. Nem adhatók a Duodopával párhuzamosan nem-szelektív MAO-A-gátlók, valamint szelektív MAO-A-gátlók. Olyan állapotok fennállásakor, melyekben adrenerg szerek alkalmazása ellenjavallt, pl. phaeochromocytoma, hyperthyreosis és Cushing-szindróma. **Mellékhatások:** Amikor az antiparkinson szerek alkalmazását hirtelen függesztették fel, malignus neuroleptikus szindrómára (NMS) emlékeztető tünetegyüttesről számoltak be (jellemzői: izommerevség, láz, a mentális állapot változásai – mint pl. agitatio, zavartság, coma –, emelkedett szérum-CPK). Ritkán malignus neuroleptikus szindrómával (NMS) járó szekunder rhabdomyolízist vagy súlyos dyskinesia előfordulását is megfigyelték Parkinson-kórban szenvedő betegeknél. A betegeket rendszeresen monitorozni kell az impulzuskontroll-zavarok kialakulása szempontjából. A betegeket és a gondozóikat tájékoztatni kell arról, hogy a dopamin-agonistákkal kezelt és/vagy egyéb levodopát tartalmazó dopaminerg kezelésben (beleértve Duodopa kezelést is), részesülő betegeknél az impulzuskontroll-zavarokra jellemző viselkedésszerű tünetek alakulhatnak ki, beleértve a kóros játékszenvedélyt, fokozott libidót, hiperszenzitivitást, kényszeres költekezést vagy vásárlást, falási rohamokat és kényszeres evést. Amennyiben ezen tünetek bármelyike kialakul, a kezelés felülvizsgálata javasolt. Szörványos bejelentések érkeztek a gasztroasztómás szonda eldugulásáról és/vagy béllezáródásról bezoár-képződéssel, ami szondacserét és ritka esetekben műtétet tett szükségessé. Korai tünetek voltak többek között: a Parkinsonos tünetek súlyosbodása, csökkent hatásosság, hasi fájdalom, hányinger, és hányás. Néhány esetben gyomor- és bélfekélyek kialakulását észlelték. **Gyakori mellékhatások:** anorexia, hallucinációk, zavartság, rémálmok, álmoság, fáradtság, álmatlanság, depresszió, mely nagyon ritkán öngyilkossági kísérletekkel társult, eufória, dementia, pszichotikus epizódok, izgatottság érzése, dyskinesia, choreiform mozgások és dystonia, „ON-OFF” epizódok, szédülés, bradykinesia („ON-OFF” epizódok), aluszékonyság, palpítatio, arhythmia, orthostatikus hypotensio, ájulásra való hajlam, syncope, hányinger, hányás, szájszárazság, keserű szájíz. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** A Duodopa nem alkalmazható terhesség alatt, hacsak az anya állapotának javulásától várható előny felül nem múlja a magzatot fenyegető esetleges kockázatokat. A Duodopa szoptatás alatt nem alkalmazható.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Alkalmazási előírás dátuma: 2013. október 29. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** AbbVie Kft. 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. **Kiadhatóság:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

DD/NOV/13/00 Lezárás dátuma: 2013. november 25.

AbbVie Kft. | 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. | Telefon: +36-1-455-8600 | Fax: +36-1-455-8699 | Web: www.abbvie.hu

abbvie

LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINALIS GÉLLEL VÉGZETT KLINIKAI VIZSGÁLATOK

KLIVÉNYI Péter¹, VÉCSEI László^{1, 2}

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem-MTA, Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

CLINICAL STUDIES WITH LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINAL GEL

Klivényi P, MD; Vécsei L, MD

Ideggyogy Sz 2014;67(1-2):5-8.



A Parkinson-kór előrehaladott stádiumában a motoros komplikációk jelentősen rontják az életminőséget. A motoros komplikációk enyhítésére alkalmas módszer a jejunalisan adagolható levodopakészítmény. Ebben az összefoglalóban az ezzel a módszerrel közölt klinikai vizsgálatok eredményeit foglaltuk össze.

Kulcsszavak: Parkinson-kór, jejunalis levodopa, motoros szövődmények

The motor complications in advanced Parkinson's disease may interfere with the quality of life. To overcome this disability, a jejunal levodopa pump was developed. In this review we have summarized the published clinical data with this method.

Keywords: Parkinsons' disease, jejuna levodopa, motor complication

Levelező szerző (correspondent): Dr. KLIVÉNYI Péter; Szegedi Tudományegyetem, AOK, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. E-mail: klivenyi.peter@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2013. november 25. Elfogadva: 2014. január 3.

www.elitmed.hu

A Parkinson-kór kezelésében a mai napig a levodopa tartható a kezelés alapjának. A betegség előrehaladtával azonban a levodopakezelés mellett motoros komplikációk alakulnak ki. Ezek közül a hatástartam-rövidülés, a csúcsdózis-dyskinesis, illetve az „end-of-dose” dystonia farmakokinetikai okokkal magyarázhatók, míg a kiszámíthatatlan „on”, illetve „off” jelenség magyarázatát inkább farmakodinámiai hatásokra lehet visszavezetni. Az előrehaladott stádiumban a gyomor ürülése nem reguláris, ami megbízhatatlan gyógyszerhatást fog eredményezni. Ez klinikailag „delayed on” (kései gyógyszerhatás), illetve „no on” (kimaradt gyógyszerhatás) jelenség képében nyilvánul meg.

Epidemiológiai adatok alapján úgy tűnik, hogy minden egyes év levodopakezelés a betegek közel 10%-ánál eredményez motoros fluktuációt¹. Számos vizsgálat támasztja alá azt a megfigyelést, hogy rosszabb az életminősége azoknak a betegeknek, akiknek kifejezett motoros fluktuációi vannak^{2, 3}.

Az előrehaladott stádiumú betegek kezelésére jelenleg három lehetőség áll rendelkezésünkre: mélyagyi stimuláció, folyamatos subcutan apomorfinfúzió és a levodopa/carbidopa intestinalis gél (LCIG). Összefoglalónkban az LCIG-vel végzett klinikai vizsgálatok eredményeit foglaljuk össze.

A betegek általános adatai

A publikált klinikai vizsgálatokban a betegek a kezelés megkezdésekor általában idősebbek voltak (68–72 év), de vannak vizsgálatok fiatalabb betegekkel is (57–64 év). Az átlagos betegségtartam az LCIG-kezelés megkezdésekor 16–17 év, de közöltek rövidebb betegségtartamú csoportot is (12–13 év). A gyógyszerre nem reagáló motoros fluktuációk átlagos ideje $5,2 \pm 3,1$, illetve $10,4 \pm 6,2$ év, míg a levodopakezelés időtartama 10–13 év volt. Az UPDRS III: 19,1–36,5 pont, a UPDRS IV: 9,2–10,5 között változott, míg az NMSS 113,8 pont volt⁴⁻⁶.

Egy skandináv vizsgálatban az LCIG-kezelés átlagos ideje $4,2 \pm 3,5$ év volt⁷, ezen belül a kezelés átlagos napi ideje 12,9 és 16,5 óra között, míg az alkalmazott levodopadózis 456–3556 mg/nap között változott. A kezelés legtöbbször monoterápiában történt, azonban bizonyos esetekben megmaradt a korábbi gyógyszerelésből a dopaminagonisták (gyakran rotigotin), illetve a MAO-B-inhibitorok alkalmazása. Ugyancsak gyakran alkalmaznak orális levodopakészítményt éjszaka, hogy megelőzzék az off fázis kialakulását. A betegek többsége (82%-a) 1–2 alkalommal alkalmazott extra dózist naponta átlagosan $1,8 \pm 0,9$ ml (36 mg) adagban^{4, 8}.

Az LCIG-kezelés megkezdésekor a dózis optimalizálása során a korábbi levodopaekvivalens dózis minimálisan csökkenthető volt (átlagban 5%-kal), míg a követés során a dózis kismértékű emelése vált szükségessé (átlagosan 9%-kal)⁸.

A kezelés megkezdését követő első évben a betegek átlagosan 4,5-szer keresték fel az orvosukat, míg az azt követő években 3,4-szer⁹.

A kezdeti nasojejunalis tesztelést követően a betegek 66–85%-a választotta a kezelés folytatását PEG/PEJ beültetéssel^{6, 9}.

A levodopa/carbidopa intestinalis gél hatása a motoros tünetekre

A vizsgálatok azt mutatták, hogy az LCIG-terápia javítja a motoros tüneteket, amit leggyakrabban az UPDRS-skálával mértek. Ez azonban bizonyos esetekben nem érte el a szignifikanciaszintet⁶. Bár nem mindegyik vizsgálat tűzte ki céljául a dyskinesiak mérését, de ott, ahol ezek az adatok szerepelnek, mind a túlmozgások súlyosságának csökkenését mutatták (igaz, eltérő, gyakran szubjektív módszerekkel vizsgálva)^{2, 6, 10–13}.

Hatása az „off” fázisra

Az eredmények a leggyakrabban a betegnaplóval mérhető „off” idő különböző mértékű, de általában szignifikáns csökkenését mutatták (46–91%)^{2, 6, 10–15}. A betegség progresszív természetéből fakadóan az idő előrehaladtával a motoros tünetek (UPDRS III, ADL) romlottak LCIG-kezelés mellett is. Ez arra utal, hogy csakúgy, mint egyéb levodopakészítményeknek, ennek is csak tüneti hatása van. A kezelés mellékhatását jellemző UPDRS IV pontszáma még három év elteltével is alacsonyabb volt, mint kezelés megkezdése előtt⁸.

Hatása a nem motoros tünetekre

Több tanulmány az LCIG-kezelés kedvező hatását mutatta az NMSS-val mért nem motoros tünetek többségére, mint például szorongásra, alvászavarra, cardiovascularis érzetekre, gondolkodásra, gastrointestinalis és urogenitalis panaszokra vagy éjszakai akinesisre (20–50%-ban is javította)^{2–4, 15}. Ugyanakkor nem javította a kognitív funkciókat, illetve a hallucinációk előfordulását². A szexuális funkciót tekintve a vizsgálatok eredményei ellentmondásosak^{2, 4}.

Hatása az életminőségre

Számos vizsgálat igazolta a kezelés kedvező hatását az életminőségre a PDQ-39 kérdőív alapján, úgymint mobilitás, napi aktivitás, érzelmi élet, stigma, gondolkodás, kommunikáció és testi diszkomfort (7,7–53%-között)^{2, 6, 15}. Ez a megfigyelés azonban feltehetően a kis betegszám miatt nem minden esetben érte el a statisztikai szignifikancia szintjét⁵. Ahol viszont sikerült igazolni a kedvező hatást, ott ez két év elteltével is kimutatható volt¹⁵.

Hatása a kognitív funkciókra

A betegség előrehaladtával a kognitív funkciók is érintetté válnak. Nincs adat arra, hogy maga a levodopakezelés a szellemi hanyatlást felgyorsítaná vagy éppen lassítaná. Kevés adat áll rendelkezésünkre arról is, hogy a folyamatos dopaminerg stimuláció képes-e lassítani a progressziót. Egy olasz munkacsoport⁸ 17 beteg részletes neuropszichológiai vizsgálatának adatait elemezte három év LCIG-kezelést követően. Az találták, hogy azok a betegek, akiknél a terápia megkezdésekor már észlelhető volt a kognitív funkciók romlása (MMSE alapján), gyorsabban és jelentősebb mértékben romlottak (például memóriefunkciók, vizuospiaciális memória, tanulás, figyelem stb.). Ugyancsak romlás volt megfigyelhető azoknál a betegeknél is, akiknek a kiindulási vizsgálatnál eltérést még nem észleltek (MMSE alapján). Ezekben az esetekben csak a végrehajtó funkciók és a figyelem romlott szignifikáns mértékben. Ezzel párhuzamosan a depresszió és az apátia lényegesen nem változott a kezelés folyamán.

Hatása az alvásra

Parkinson-kórban gyakran észlelünk alvászavart. Az éjszakai off fázis, az alvásfragmentáció gyakran

társul nappali aluszékonysággal, alvás-ébrenlét inverzióval. Mivel az LCIG-kezelés enyhíti a motoros komplikációkat, így hatással lehet az alvás minőségére is. Ezek alapján egy olasz munkacsoport igazolta, hogy ez a terápia szignifikánsan javítja a skálákkal mérhető alvásminőséget¹⁶.

Biztonságosság és tolerálhatóság

A rendelkezésre álló adatok alapján közel 3200 betegnél alkalmaznak jelenleg LCIG-kezelést. A hatóanyaggal kapcsolatos mellékhatásprofil megegyezik az orális készítményekével, és a hosszú távú (10 éven túli) követés során sem jelentkezett új nem várt mellékhatás. A technikai szövödmények előfordulása értelemszerűen gyakoribb volt (19–69% között), mint például a szonda diszlokációja, megtöretése, illetve elzáródása. Ugyancsak gyakori a stoma, illetve környékének infekciója is^{5, 8, 12, 17}.

A perifériás neuropathia megjelenése az utóbbi évek vizsgálatai alapján gyakori jelenség, és a hátterében a nagy dózisban alkalmazott levodopa okozta emelkedett homociszteinszint és a következő ményes B₁₂-vitamin-hiány állhat¹⁸.

A kezelés megszakítása

A kezelés megszakítása leggyakrabban technikai problémák miatt történik, beleértve a szonda viszcacsúsztását a gyomorba, megtöretését, illetve obstrukcióját is (10–70%)^{5, 7–9, 15, 19}. A technikai problémák gyakori előfordulása miatt egyes munkacsoportok a szonda évenkénti cseréjét javasolják⁸. A skandináv követéses vizsgálatban hasonló nagyságrendben (17%) volt a terápia megszakításának oka a beteg elhalálása⁷. Ugyancsak ők figyelték meg azt, hogy azoknak, akik a kezelést nem folytatták (bármilyen okból), a többsége nő volt, a megelőző átlagos betegségtartam szignifikánsan hosszabb volt, mint azoknál, akik folytatták (16±6 vs. 12±5 év), sőt náluk az alkalmazott dózis is kisebb volt (1180±500 mg vs. 1580±720 mg)⁷.

Megbeszélés

Az irodalomban elérhető vizsgálatok legnagyobb limitáló tényezője, hogy általában retrospektív adatgyűjtésen alapulnak, kis esetszámú, nem multicentrikus és gyakran nem véletlen besorolásos,

nyílt vizsgálatokról van szó. Ugyancsak nehezíti a megfelelő következtetések levonását, hogy a tanulmányok leggyakrabban két munkacsoporttól Svédországból, illetve Olaszországból származnak.

A vizsgálatok összesítéséből azonban kiderül, hogy a 2000-es évek elejéig inkább fiatalabb (60 év alatt), ezt követően inkább idősebb (65 év felett) betegeket vontak be, valamint korábban nagyobb volt a kezelést megszakítók aránya is (elérte az 50%-ot). 2001-ben korszerűbb jejunális szondát vezettek be, és ezt követően csökkent a kezelést megszakítók aránya. Az is megfigyelhető, hogy ebben a korai időszakban a betegek kevesebb levodopát kaptak, és mégis olyan zavaró dyskinesiak alakultak ki, amely miatt az LCIG-kezelés mellett döntöttek. Ennek feltehetően az lehet a magyarázata, hogy akkor még nem voltak széles körben hozzáférhetőek a korszerű hosszú hatású dopaminagonista készítmények, így a dyskinesiak már korábbi életkorban, rövidebb betegségtartam alatt, illetve már alacsonyabb levodopadózisok mellett is megjelentek.

A perifériás neuropathia kialakulása, úgy tűnik, egyértelműen a levodopaterápia rovására írható. Mivel ezek a betegek legtöbbször nagy dózisban és monoterápiában kapják a levodopát, ezért célszerű erre a mellékhatásra figyelni és időszakosan B₁₂-vitamin-szupplementációban részesíteni a betegeket.

Tisztázatlan kérdések

Jelenleg még nagyon sok megválaszolatlan kérdés van, amelyet nem tudtak megválaszolni az eddig lefolytatott vizsgálatok alapján. Nagy szükség lenne olyan markerekre, amelyek meg tudnák határozni a betegeknek azt az alcsoportját, amelyek jól reagálnának az LCIG-kezelésre, vagy egyéb, előrehaladott stádiumban alkalmazható terápiára. Ugyancsak nincs megfelelő véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat, amely meghatározná a mélyagyi stimuláció, illetve az LCIG-kezelés egymáshoz mért hatékonyságát. Megválaszolatlan kérdések közé tartozik még a kezelés befejezésének a problémája.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők munkáját a TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/ KONV-2012-0052 és TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 programok támogatták.

IRODALOM

1. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging* 2010;5:229-38.
2. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord* 2009;24:1468-74.
3. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, et al. The impact of non motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:399-406.
4. Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, et al. Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:205-7.
5. Pålhagen SE, Dizdar N, Hauge T, et al. Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol Scand* 2012;126:29-33.
6. Nyholm D, Remahl N, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216-23.
7. Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012;19:1079-85.
8. Zibetti M, Merola A, Ricchi V, et al. Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J Neurol* 2013;260:105-14.
9. Nyholm D, Lewander T, Johansson A, et al. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:63-73.
10. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001;104:343-8.
11. Eggert K, Schrader C, Hahn M, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:151-66.
12. Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:993-1000.
13. Puente V, De Fabregues O, Oliveras C, et al. Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: impact on control of fluctuations and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:218-21.
14. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. *Neurology* 1993;43:1698-703.
15. Fernandez HH, Odin P. Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Med Res Op* 2011;27:907-19.
16. Zibetti M, Rizzone M, Merola A, et al. Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. *Acta Neurol Scand* 2013;127:28-32.
17. Clarke CE, Worth P, Grosset D, et al. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:728-41.
18. Johansson A, Nyholm D. Continuous delivery of energy or L-dopa: Identifying advantages and limitations of DBS and levodopa-carbidopa intestinal gel in the absence of head-to-head comparisons. *Basal Ganglia* 2009;2:221-6.
19. Abbruzzese G, Barone P, Bonuccelli U, Lopiano L, Antonini A. Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection. *Funct Neurol* 2012;27:147-54.

AZ ALVÁS SZEREPE AZ IMPLICIT TANULÁSI FOLYAMATOKBAN

CSÁBI Eszter¹, NÉMETH Dezső²

¹Szegedi Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Kognitív és Neuropszichológia Tanszék, Szeged

²Eötvös Loránd Tudományegyetem, Klinikai Pszichológia és Addiktológia Tanszék, Budapest

THE ROLE OF SLEEP IN THE IMPLICIT LEARNING PROCESSES

Csábi E; Németh D, PhD

Ideggogy Sz 2014;67(1-2):9-18.



click online

Vitatott kérdés, hogy az alvás milyen szerepet játszik különböző emlékezeti rendszerek működésében. Aktívan részt vesz-e a konszolidációs folyamatban vagy a felejtést gátolja azáltal, hogy véd az interferenciával szemben, esetleg éppen a felejtést segíti elő hatékonyabbá téve ez által az emlékezeti teljesítményt. Az explicit emlékezettel kapcsolatosan az alvás szerepét számos kutatás bizonyítja, azonban még vitatott a közreműködése az implicit mechanizmusokban. Számos faktor ugyanis befolyásolhatja az alváshatás megjelenését, így a feladat típusa, a szekvencia-tanulást mérő feladatokban az alkalmazott szekvencia struktúrája, hossza, komplexitása, a sorozatról való explicit tudás vagy a tanulási blokkok hossza, illetve a tanulás és az újratesztlés között eltelt idő. Az alvás és emlékezet kapcsolatában a klasszikus, egészséges személyekkel végzett alvás-megvonásos vizsgálatok mellett új kutatási irányt jelenthet alvászavarban szenvedő betegek vizsgálata, mely által nemcsak az alvásfüggő emlékezeti konszolidáció mechanizmusáról tudhatunk meg többet, hanem komplexebb képet alkothatunk az alváspatológiákhoz kapcsolódó kognitív diszfunkcióról is, amely a későbbi rehabilitáció alapjává válhat.

Kulcsszavak: alvás, emlékezeti konszolidáció, explicit emlékezet, implicit emlékezet, alváspatológia, kognitív diszfunkció

The role of sleep in different memory processes is debated. Probably it plays an active role in the memory consolidation or possibly it prevents forgetting by protecting against interference or it makes the memory performance more efficient by facilitating the forgetting. The beneficial effect of sleep in explicit memory is well demonstrated, while the role of sleep in implicit mechanisms has not been comprehensively characterized so far. There are several factors which affect the appearance of sleep effect, such as the structure, the length and the complexity of sequence being used, the awareness of the sequence, the length of the learning blocks and the offline period. Besides the classical sleep deprivation methods with healthy participants, examining patients with sleep disorders could be a new method of the investigation of the sleep effect which enables us to enrich our knowledge not only about the sleep-dependent memory consolidation but also the cognitive dysfunction related to sleep pathologies. This new line of research can help the development of more effective rehabilitation programs.

Keywords: sleep, memory consolidation, explicit memory, implicit memory, sleep pathologies, cognitive dysfunction

Levelező szerző (correspondent): Dr. NÉMETH Dezső, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet; 1064 Budapest, Izabella utca 46. E-mail: nemethd@gmail.com

Érkezett: 2012. december 6. Elfogadva: 2013. január 14.

www.elitmed.hu

Napjaikra számos bizonyíték támasztja alá, hogy az alvás nem pusztán a pihenést és az energia megtakarítását szolgálja, hanem szerepet játszik az emlékezeti konszolidációban is. Egyre több kutatás irányul arra, hogy a különböző emlékezeti folyamatokat hogyan támogatja az alvás, illetve ténylegesen részt vesz-e mindegyik emlékezeti komponens hosszú távú rögzülésében. Vajon az alváshatást az emlékezeti reprezentáció jellege (explicit vagy implicit) határozza meg vagy a mögötte meghúzódó

idegrendszeri struktúrák is közrejátszanak? Lehet, hogy éppen az alvás az a faktor, amely megváltoztathatja az emlékezeti rendszerek eddig ismert klasszikus felosztását és egy új osztályozási rendszer alapjává válhat? Az alvásfüggő emlékezeti konszolidációval kapcsolatos eddigi kutatások elsősorban egészséges személyek vizsgálata révén következtettek az alvás esetleges szerepére az emlékezeti folyamatokban. Új irányt jelenthet ezen a téren az alvászavarban szenvedő betegek vizsgálata

ta, mely által nemcsak az alváspathológiákhoz társuló kognitív deficitről tudhatunk meg többet, hanem arról is, hogy az alvásdepriváció hosszú távon milyen következményekkel járhat. Az alvászavarok révén talán jobban megismerhetjük az alvás szerepét az emlékezeti konszolidációs folyamatban, mindamelllett, hogy az alvás és az emlékezeti mechanizmusok közti kapcsolat vizsgálatával feltérképezhetjük, és jobban megérthetjük az alvászavarok neuropszichológiai jellegzetességeit.

Emlékezeti rendszerek felosztása: explicit vs. implicit emlékezet

Az emlékezet nem egyetlen rendszer, hanem különféle rendszerek, tanulási folyamatok együttese alkotja, melyek eltérő célokat szolgálnak és különböző agyterületekhez köthetők. A tudatosság szempontjából eredetileg *Graf* és *Schacter* nevéhez fűződik az explicit és implicit rendszerek megkülönböztetése¹. Ez a kétféle emlékezeti rendszer nemcsak abban különbözik egymástól, hogy milyen információkat tartalmaz, hanem azok megszerzésének és hozzáféréseinek módjában is, illetve a működésüket meghatározó agyi struktúrák szempontjából^{2, 3}. Explicit (tudatos) tudásunkat szándékos figyelmet igénylő tanulás révén szerezzük meg, személyes események, tények, ismeretek tudatos hozzáférést teszi lehetővé (például tudjuk, hogy milyen színű a mandarin). Az implicit (nem tudatos) emlékezeti rendszerben tárolt információk megszerzése szintén lassú, de a hozzáférés gyors és automatikus folyamat, mely kevesebb tudatosságot igényel, a teljesítményből lehet következtetni arra, hogy történt-e tanulás (például hogyan tudunk zongorázni)⁴. A neuroanatómiai háttérrel tekintve az explicit emlékezeti működésben a temporalis területek (hippocampus), egyes esetekben a prefrontális kéreg és a thalamus magvai vesznek részt, míg az implicit emlékezet a bazális ganglionokhoz (nucleus caudatus, putamen) és a cerebellumhoz köthető⁵⁻⁸. Ez a felosztás összhangban áll a *Squire*⁴ által meghatározott elkülönítéssel, aki a tárolt információ jellegére utalva, deklaratív és nem deklaratív emlékezeti rendszereket különböztetett meg. Ennek alapján az explicit tudás (például epizodikus emlékezet) a deklaratív, az impliciten megszerzett készségek (például: motoros készségek) nagyrészt a nem deklaratív emlékezethez köthetők^{3, 4}. Az emlékezeti folyamatok tudatosság alapján történő felosztása lehetséges alternatíva, emellett már egyéb, a mögöttes mechanizmusokat előtérbe állító modell is egyre elterjedtebb⁹.

Ákárcsak az emlékezeti rendszereknél, a tanulást

illetőleg is el lehet különíteni explicit és implicit mechanizmusokat. Az implicit emlékezet és az implicit tanulás egymással szoros kapcsolatban állnak, hiszen az implicit emlékezeti működés tulajdonképpen azoknak a folyamatoknak az újbóli aktivítását jelzi, melyekben a tanulás megtörtént³. Implicit tanulás során valójában anélkül tanulunk, hogy tudatában lennénk annak, hogy mit tanultunk vagy hogyan tanultuk meg (például zenetanulás, sportolás)^{10, 11}. Ez a tanulási mechanizmus nemcsak a kognitív és motoros, hanem a szociális készségek kialakításában is fontos szerepet játszik, mint például a másokkal folytatott dialógus, a döntéshozatal vagy az érzelmek kommunikációja. Ezen szekvenciáknak a megtanulása révén vagyunk képesek alkalmazkodni a környezetünkhöz, tudattalanul előre jelezni az eseményeket vagy mások viselkedését és ennek megfelelően kialakítani saját viselkedésünket¹²⁻¹⁵. A motoros készségtanulás legtöbb modellje a bazális ganglionok és a kisagy szerepét hangsúlyozza⁵⁻⁸, amíg a hippocampus és a frontális területek szerepe még vitatott¹⁶⁻¹⁸.

Implicit tanulás történhet gyakorlás révén, amit online tanulásnak nevezünk. Ebben az esetben gyakorláson alapuló elsajátítás történik, ami lehetővé teszi a feladat alatti teljesítményjavulást. A gyakorlás mellett azonban az idő is fontos faktor, ugyanis megjelenhet javulás gyakorlás nélkül is, a gyakorlások között, amit pedig offline tanulásnak nevezünk. Ennek magyarázata, hogy az offline periódus alatt olyan konszolidációs folyamat történik, melynek során stabilizálódik az emlékenyom, ami ugyan nem minden esetben, de javulást eredményezhet az offline periódust követően¹⁹⁻²¹. Fontos azonban különbséget tenni az időfüggő és az alvásfüggő konszolidáció között. Az időfüggő konszolidáció esetében az emlékenyom stabilizálódását követően megjelenhet javulás a teljesítményben, attól függetlenül, hogy ez alatt az idő alatt aludt-e az illető vagy sem²²⁻²⁴. Az alvásfüggő konszolidáció során viszont feltételezhetően alvás alatt olyan neuralis változások következnek be, melyek facilitálják a hosszú távú rögzülést, ellenállóvá téve ezzel az emlékezeti reprezentációt az interferenciával és a felejtéssel szemben, elősegítve ezzel a stabilizációt, illetve az esetleges teljesítményjavulást az adott feladaton^{20, 25, 26}.

Alvásfüggő emlékezeti konszolidáció

Az alvásfüggő emlékezeti konszolidáció elmélete azt hangsúlyozza, hogy az ébrenlét alatt történő kódolás és tárolás gyors folyamat, ezért mindenképpen szükség van lassabb rekonszolidációs

mechanizmusra, melynek ideális ideje az alvás, hiszen ekkor nincs kódolás, az agy offline üzemmódban van, így a korábban szerzett emléknymok reaktiválódhatnak. A szekvenciális elmélet szerint a mélyalvás és a REM-alvás egyaránt szükséges az optimális konszolidációhoz. Mélyalvás alatt a hippocampusban újraaktiválódnak az ébrenlét során szerzett emléknymok és átszerveződve integrálódnak a már meglévő emléknymokat tartalmazó neuralis hálózatban, amely a kéreghez kötődik. Ez a rendszerszintű konszolidáció, mely háttérét adja a szinaptikus konszolidációnak az ezt követő REM-alvás alatt, amikor a releváns emléknymok stabilizálódnak, a kevésbé relevánsak pedig törölődnek^{27–29}.

Az explicit/deklaratív emlékezettel kapcsolatban a kutatások egyértelműen azt jelzik, hogy az alvás szerepet játszik a hippocampusfüggő deklaratív anyagok konszolidációjában. Az erre vonatkozó vizsgálatok egybehangzóan azt mutatják, hogy jobban teljesítettek azok a vizsgálati személyek, akik a feladatot követően aludhattak, mint akik ugyanezt az időt ébrenléttel töltötték^{30–33}. *Gais* és munkatársai³⁴ azt feltételezik, hogy az alvás nemcsak rövid távon segíti a rögzülést, hanem az emléknymok hosszú távú tárolásának hatékonyságát is fokozza. Vizsgálataikban 24, 36, 48 órával, majd hat hónappal később tesztelték szólista tanulási feladattal a vizsgálati személyeket. Az a csoport, akiknél az első tesztfelvétel este történt és ezt követően aludhattak, nemcsak másnap reggel, hanem mindegyik újratestelés során jobban emlékeztek a lista szavaira, mint az a csoport, akiknél reggel történt a tesztfelvétel, amit aztán ébrenlét követett³⁴. Hazai vonatkozásban *Racsmány*, *Conway* és *Demeter*³⁵ vizsgálták az alvás szerepét az epizodikus emlékezet működésében. Kísérletükben azt figyelték meg, hogy az alvás hogyan befolyásolja különböző kategóriákba tartozó szópárok felidézését abban az esetben, ha a szavakat gyakorolják, és ha nem. Két csoportot hoztak létre, az alvós csoportot este tesztelték, majd 12 órával később, másnap reggel. Az ébrenléti csoport pedig reggel tanulta a szópárokat és este tesztelték újra őket. Eredményeik azt mutatják, hogy az a csoport, amelyik aludhatott, jobban teljesített azoknál a szópároknál, amiket gyakoroltak, azonban rosszabb eredményt értek el, mint az ébrenléti csoport azoknál a szópároknál, amiket nem gyakoroltak. Tehát annál a csoportnál, amelyik aludhatott, az alvás jobban rásegített a stabilizációra és markánsabban érvényesült az a hatás, hogy a több gyakorlás jobb megtartást eredményez. A nem gyakorolt szópárok esetében pedig az alvás a felejtést segítette, ezáltal téve hatékonyabbá az emlékezeti teljesítményt³⁵.

A nem deklaratív/implicit tanulóssal kapcsolatban azonban nem tisztázott, hogy van-e alváshatás vagy nincs. A kutatások egy része nagyobb javulást talált bizonyos motoros feladatokban (például Finger Tapping) alvást követően, mint ugyanannyi idejű ébrenlét után^{20, 26, 36}. A teljesítményjavulás hátterében állhat, hogy a tanulási helyzetet követően megindul a megszerzett információ stabilizációja. Abban az esetben, ha a gyakorlást alvás követi, az emléknym konszolidációja zavartalan, hiszen nem éri új inger az agyi struktúrákat, viszont ha a feladatot ébrenlét követi, akkor érkezhettek olyan ingerek, melyek interferálnak a motoros reprezentációval, ezáltal befolyásolhatják a tartós rögzülést. Az érintett területek reaktivációja jelzi az emlékezeti reprezentáció rögzülését a motoros kéregben, melynek integrációja a neuralis hálózatban hozzájárulhat az alvást követő teljesítményjavuláshoz. *Walker* és munkatársai³⁷ fMRI-kutatásukban Finger Tapping feladathoz mutatták ki, hogy a gyakorlást követően megnőtt az aktivitás az elsődleges motoros kéregben, a cerebellumban, a parietalis területeken és a jobb elülső medialis prefrontális kéregben. Ennek az aktivitásnak a fokozódása jelezheti a motoros szekvencia reprezentációjának újraszerveződését és megszilárdulását a neuralis hálózatban.

Számos vizsgálat szerint a motoros szekvencia reprezentációjának stabilizációja a tanulást követő hat órán belül történik. Amennyiben a vizsgált személyeknek ezen az intervallumon belül újabb szekvenciát kell megtanulniuk, az jelentősen lerontja a teljesítményt az eredeti szekvencia másnap újratestelésénél. Ha azonban az új szekvencia megszerzése a kritikus hat órán túl történik, akkor nem jelenik meg interferencia^{23, 38, 39}. *Korman* és munkatársai³⁹ hasonló, csak Finger Tapping feladattal végzett vizsgálatukban szintén két csoport teljesítményét hasonlították össze, az egyiknek két, a másiknak nyolc órával később kellett egy újabb sorozatot tanulniuk. Annak a csoportnak a tagjai teljesítettek rosszabbul 24 órával később, akik az eredeti szekvenciát követő két órán belül új szekvenciát tanultak, szemben azokkal, akik ezt nyolc órával később tették. *Walker* és munkatársai³⁷ szerint a motoros készségek reprezentációjának feldolgozása két lépésben zajlik. Az első lépés a stabilizáció, mely a gyakorlás után következik be és nem igényel alvást, a második lépés a feladaton megjelenő javulás, amihez azonban már szükség van alvásra. Ezekkel az eredményekkel ellentétben azonban vannak olyan kutatások, amelyek nem találtak alváshatást olyan motoros feladatokban, mint a Rotor Pursuit, a Finger Tapping^{40, 41} vagy az ASRT (Alternating Serial Reaction Time)^{42–44}. Vajon mi okozhatja az eltérő eredményeket?

A különbségek háttérében számos tényező állhat, így például, hogy milyen feladattal mérik az egyes vizsgálatokban a szekvenciatanulást. Fontos azt látni, hogy azokban a vizsgálatokban, melyekben találtak alváshatást, elsősorban a motoros tanulásra fókuszáltak, amelynek során meghatározott szekvenciablokkok ismétlődnek és az ismétlődés szabályszerűségének elsajátítása eredményez általános gyorsulást a feladatban^{26, 36}. Azokban a vizsgálatokban pedig, melyekben nem mutattak ki alvás hatására teljesítményjavulást, a szekvenciaspecifikus tanulást nézték, mely lehetővé tette a különbségtételt a kevesebb alkalommal és a gyakrabban előforduló ingerhármasok között, mely utóbbi jobban előre jelezhető, ezáltal csökken a válaszadás ideje⁴²⁻⁴⁴. A készségtanulás mérésére leggyakrabban alkalmazott módszerek a Finger Tapping és az SRT. Ezeknél a feladatoknál meghatározott szekvencia ismétlődik és ezeket a szekvenciablokkokat váltják fel random blokkok. Tehát a sorozat determinisztikus, azaz a vizsgált személyek megtanulják a szabályszerűségeket és az alapján 100%-osan tudják előre jelezni a következő elemet vagy elemeket⁴⁵. A feladatban a gyakorlással egyre jobb lesz a teljesítmény, azonban kérdés, hogy mennyire implicit a feladat, ha a szekvencia meghatározott, tudatosan 100%-osan előre jelezhetővé válik a tanulás során. Az SRT-feladat egyik változata, amely valószínűségi szekvenciát használ, az ASRT. Sorozatszerkezetük eltér, ugyanis az ASRT-nél az ismétlődő sorozat minden második eleme random (például 1R2R3R4R, ahol a számok jelzik a szekvencia elemeit, az „R” pedig a random elemeket), így a feladat implicitabb, a vizsgált személyeknek a beékelődő random elemek miatt nincs explicit tudásuk a szekvenciáról. Habár a személyek gyorsulnak a feladat alatt, a szekvenciaszerkezet komplexitása miatt nem tudják 100%-osan előre megadni az előző elemek alapján a következő elemet vagy elemeket. Az ASRT sorozat éppen ezért nem determinisztikus, hanem probabilisztikus (valószínűségi)^{13, 42, 46}. Hiszen meghatározott szekvencia ismétlődik közbeékelte random elemekkel, ezért vannak olyan ingerhármasok, melyek gyakrabban fordulnak elő, mint mások. Ezek a magas gyakoriságú tripletek, amíg a kisebb arányban előforduló ingerhármasok az alacsony gyakoriságú tripletek. Például a 2_1, 1_4, 4_3 és a 3_2 gyakrabban fordul elő, mert a harmadik elem (félkövérrel szedett) ebben a hármas kombinációban lehet vagy a szekvencia része, vagy random elem. Ezzel ellentétben az 1_2 vagy a 4_1 kevesebbszer fordul elő, mert ebben az esetben a kie-

melt elem csak random lehet^{42, 43}. Ez teszi lehetővé, hogy ASRT-vel nemcsak az általános motoros, hanem a szekvenciaspecifikus tanulás is mérhető. Korábbi vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a vizsgált személyek jobban begyorsulnak a magas, mint az alacsony gyakoriságú ingerhármasokra⁴⁶. Azaz a gyakrabban előforduló tripleteket gyorsabban meg tudják adni előre a vizsgált személyek, így a válaszadás ideje lerövidül, a pontosság pedig nő, ami a szekvenciaspecifikus tudást jelzi, amíg a triplet típusától független gyorsulás az általános motoros tanulás markere^{10, 42}. Mindamellett, hogy a két típusú tanulási forma eltérő agyterületekhez kapcsolódik, az általános készségtanulás egy inger és az arra adott motoros válasz közötti kapcsolat kialakulásán alapul, tehát egyfajta asszociációs tanulás. A szekvencia-specifikus tanulás viszont egyfajta statisztikai tanulás, absztraktabb tanulási forma, mely a sorozattal kapcsolatos előzetes elváráson alapul. A két tanulási típus közötti eltérés magyarázata lehet a különböző kutatások eltérő eredményeire az alvás implicit tanulásban betöltött szerepével kapcsolatosan.

PERCEPTUÁLIS ÉS/VAGY MOTOROS TANULÁS

Az alváshatás szempontjából további fontos kérdés lehet még, hogy a szekvencia tanulása során a „kéz” (motoros) vagy a „szem” (perceptuális) vezérli a tanulást, vagyis a vizsgált személyek az ingerek megjelenési helyét vagy a kéz mozgását tanulják meg⁴⁷⁻⁴⁹. *Willingham*⁵⁰ kétféle kísérleti helyzetben vizsgálta a szekvenciatanulás motoros és perceptuális összetevőit. A tanulási fázist követően a második tesztfelvétel alkalmával a vizsgált személyek egy részének ugyanazokat a válaszgombokat kellett lenyomniuk, mint korábban a tanulási fázisban, de új ingereket kaptak. A vizsgált személyek másik csoportjának más válaszgombokat kellett lenyomnia a korábbi tanulási fázishoz képest, de ismét a korábban látott ingereket mutatták be nekik. *Willingham*⁵⁰ eredményei azt mutatták, hogy a transzfer csak abban az esetben jelent meg, ha a motoros szekvencia változatlan marad, a perceptuális szekvencia változatlansága esetében nem. *Németh* és munkatársai⁵¹ az ASRT-feladat speciális változatát, az ASRT Race feladatot alkalmazták, mellyel nemcsak külön tudták vizsgálni az általános motoros és a szekvenciaspecifikus tanulás mutatóit, hanem, mivel az inger minden esetben a képernyő közepén jelent meg, így minimálisra csökkentették az oculomotoros tanulás lehetőségét. *Willingham*⁵⁰ eredményeivel ellentétben azt mutatták ki, hogy mind motoros, mind perceptuális tanulás is lehetséges e tanulási típus esetében⁵¹. *Hallgató* és munka-

társai⁵² szintén az ASRT Race feladatot alkalmazták 12 és 24 órás késleltetéssel annak vizsgálatára, hogy a szekvenciatanulás konszolidációjában a perceptuális vagy a motoros agyi struktúrák hálózata dominál inkább. Eredményeik szerint az alvás sem a motoros, sem a perceptuális tanulás esetében nem játszik szerepet⁵².

A TANULT SZEKVENCIA TÍPUSA

A motoros feladatok kapcsán az alkalmazott szekvencia komplexitása (determinisztikus vagy probabilisztikus) mellett fontos megemlíteni a tudatosság kérdését, mely szintén ugyanúgy befolyásolhatja az alváshatás megjelenését, mint a korábban tárgyalt faktorok. *Robertson* és munkatársai²¹ SRT-feladatot teszteltek explicit és implicit kondícióban. Explicit kondícióban a vizsgált személyek ismerték a szekvencia struktúráját, implicit kondícióban azonban nem. Eredményeik azt mutatták, hogy az explicit kondíció esetén megjelent alvásfüggő javulás a teljesítményben, azonban az implicit kondícióban az alvás nem eredményezett teljesítményjavulást. Tehát ha van explicit tudásunk a feladatról, akkor a teljesítményjavulás alvásfüggő, ha nincs, akkor időfüggő, habár az eltelt időt követően nem feltétlen jelenik meg teljesítményjavulás²¹. Az idegrendszeri háttérrel tekintve az explicit információ, mint például a szekvencia ismerete inkább a kérgi területekhez kapcsolódik, elsősorban a frontális területekhez^{53, 54}. Alvásdeprivációs kutatásokból pedig tudjuk, hogy a frontális területek a legérzékenyebbek az alvásvesztésre. Az implicit információk megszerzésében inkább a kéreg alatti régiók érintettek, mely terület úgy tűnik, hogy nem profitál az alvásból^{21, 55–57}.

OFFLINE PERIÓDUS HOSSZA

Az eddigiekben arról volt szó, hogy a feladat jellege hogyan befolyásolja az alváshatás megjelenését. A feladaton kívül fontos tényező lehet a stabilizációs folyamat szempontjából az offline periódus hossza. Az alvásfüggő emlékezeti konszolidációt leggyakrabban az esti és másnap reggeli teljesítmény összehasonlításával vizsgálják²⁶. Mi történik azonban akkor, ha több idő telik el a tanulás és az újratestelés között? *Press* és munkatársai⁵⁸ mutatták ki, hogy minél hosszabb a késleltetés, annál jobb a teljesítmény az SRT-feladatban. Vizsgálatukban nem találtak javulást a feladatot követően egy óra múlva, viszont szignifikánsan javult a teljesítmény négy órát követően, ami tovább fokozódott 12 óra után. *Németh* és *Janacsek*⁵⁹ még tovább szélesítették az időintervallumot és 12, 24 óra majd

egy hetet követően teszteltek újra idős és fiatal felnőtt személyeket ASRT-feladattal, amely lehetővé tette a korábban már említett általános készségtanulás és szekvenciaspecifikus tanulás külön elemzését. Vizsgálatukban fiatal felnőtteknél mindhárom mért időpontban javulást találtak az általános készségtanulásban a konszolidációs időszakot követően, a szekvenciaspecifikus tudás szintje viszont nem változott a konszolidációs időszakban, függetlenül a késleltetés hosszától. Eredményeikből a szerzők arra következtettek, hogy az általános készségtanulásban az idő elteltével van felejtés, míg a szekvenciaspecifikus tanulás során, ha az első 12 órában megszilárdul az emléknym, utána nincs felejtés⁵⁹. Ezt a feltételezést *Romano*, *Howard* és *Howard*⁶⁰ eredményei is alátámasztják, akik egy év után sem találtak eltérést a szekvenciaspecifikus tanulásban az első tanulási helyzethez képest.

TANULÁSI BLOKKOK HOSSZA

Nemcsak az offline periódus hossza, hanem a tanulási blokkok hossza is meghatározhatja az alvás hatását. *Cai* és *Rickard*⁶¹ eredményei megkérdőjelezhetik az alvás konszolidációban betöltött szerepét igazoló Finger Tapping feladatot alkalmazó kísérleteket^{23, 26, 37}. Kimutatták ugyanis, hogy az ezekben a vizsgálatokban használt blokkok túl hosszúak és a vizsgált személyek elfáradhatnak, ami teljesítményromláshoz vezethet a feladat végére. A blokkok hosszának felezésével, azaz nem 30, hanem rövidebb, 15 másodperces gyakorlási szakaszok kialakításával, kiküszöbölték a fáradási hatást és ezzel egyidejűleg eltűnt az alvásfüggő teljesítményjavulás. Ugyan nem kérdőjelezzik meg az alvás szerepét az emlékezeti konszolidációban, de felvetik a kérdést, hogy az alvás lehet, hogy azáltal facilitálja az emlékezeti teljesítményt, hogy csökkenti a retroaktív interferenciát, ezáltal redukálja a felejtés mértékét. Szerintük azonban csak akkor lehet kizárólag aktív szerepet tulajdonítani az alvásnak, ha olyan tényezők, mint a feladat hossza, a fáradtság, valamint a cirkadián és a homeosztatisz faktorok megfelelően kontrolláltak^{40, 61}. Összefoglalva a fenti vizsgálatokat, látható, hogy akár a kísérleti helyzetben, akár a használt feladatban megjelenő kis különbségek milyen eltérő eredményeket okozhatnak, illetve milyen komoly agyi háttérkülönbségek húzódnak meg az egyes feldolgozási folyamatok mögött. Az alváshatás megjelenését olyan faktorok befolyásolhatják, mint a szekvencia struktúrája, hossza, komplexitása, a sorozatról való explicit tudás, a fáradás vagy a tanulási, illetve az offline periódus hossza.

Az alvásdepriváció hatása a kognitív funkciókra és az emlékezeti működésre

Az alvás szerepének vizsgálata az emlékezeti működésben az eddig bemutatott kísérleti paradigma mellett történhet alvásmegvonás útján is. Felmerül a kérdés ugyanis, ha alvás alatt rekonzolidációs folyamat zajlik, akkor a nem megfelelő minőségű és mennyiségű alvásnak milyen következményei vannak a kognitív funkciókra és az emlékezeti működésre. fMR- és PET-vizsgálatok igazolják, hogy az alvásdeprivációt követően megváltozik az agyi aktivitás, ami befolyásolja a kognitív teljesítményt⁶²⁻⁶⁴. Thomas és munkatársai⁶⁵ alvásmegvonást követően globális aktivitáscsökkenést mutattak ki a corticalis és a subcorticalis területeken egyaránt, a legkifejezettebb csökkenést a prefrontális kéregben, a thalamusban és a posterior parietalis régiókban regisztrálták. Az alvásmegvonást vizsgáló kutatások egybehangzóan a prefrontális kéreg érintettségét hangsúlyozzák, amely a legérzékenyebb az alvásvesztésre⁶⁶⁻⁶⁸. Ebből adódóan minden olyan magasabb rendű funkció, amelyben a frontális területek involváltak, deficitet mutatnak az alvásdepriváció következtében. A leginkább feltérképezett „frontális funkciók”, melyeket elsődlegesen érintenek az alvásmegvonás hatásai a figyelem^{69, 70}, a végrehajtó funkciók⁷¹⁻⁷³ és a munkamemória⁷⁴⁻⁷⁶.

Az alvásdepriváció emlékezeti működésre gyakorolt hatásával kapcsolatos vizsgálatok azt mutatják, hogy az alvás hatása feladatfüggő, különböző alvástádiumok eltérő emlékezeti rendszereket támogatnak. A REM-alvás megvonása teljesítményromlást eredményez az implicit/nem deklaratív emlékezeti működésben, ellenben nincs hatással az explicit/deklaratív emlékezetre^{33, 36}. Vannak arra vonatkozó adatok, hogy az implicit tanulásban (Finger Tapping, Mirror Tracing) a NREM 2. stádium is részt vesz^{23, 26, 77}. A deklaratív emlékezeti feladatokban megjelenő javulás pedig a NREM-alvással korrelál^{78, 79}. Nemcsak az alvás van hatással az emlékezeti működésre, hanem az emlékezeti folyamatok is az alvásra, mindkét tanulási típust követően megnő az alvási orsók sűrűségének az aránya^{77, 80-82}. Összefoglalva, a NREM-alvás az explicit/deklaratív emlékezeti rögzülést facilitálja, a REM-alvás, illetve a NREM 2. az implicit/nem deklaratív emlékek konszolidációjában játszik szerepet.

Az alvásdepriváció vizsgálata kétféleképpen lehetséges, egyrészt, amiről eddig szó volt, egészséges személyek vizsgálata révén, másrészt alvászavarban szenvedő betegek tesztelésével. Az alvászavarok neuropszichológiai következményeinek vizsgálata nemcsak azért fontos, mert többet megtudhatunk az alvás szerepéről az emlékezeti működésben, hanem általa lehetségessé válik a nem megfelelő minőségű és mennyiségű alvás rövid és hosszú távú következményeinek feltérképezése.

Habár az Alvászavarok Nemzetközi Osztályozása (ICSD-2) nyolc nagy kategóriát különít el [I. Insomniák (például paradox insomnia), II. alvásfüggő légzésszavarok (például obstruktív alvási apnoe szindróma), III. hypersomniák (például narcolepsia cataplexiával), IV. cirkadián ritmus alvászavarai (például késleltetett alvásfázis szindróma), V. parasomniák (például alvajárás), VI. alvásfüggő mozgászavarok (például nyugtalan láb szindróma), VII. izolált tünetek, normálvariánsok és nem meghatározott tünetek (például alvás közbeni beszéd), VIII. más alvásbetegségek (például alvásfüggő fejfájás)]^{83, 84}, ebben a tanulmányban csak az alvásfüggő légzésszavarok csoportjába tartozó alvási apnoe szindrómáról lesz szó. Az alvási apnoében megjelenő fragmentált alvás hatásában megegyezik a részleges vagy teljes alvásdeprivációval, tehát a hozzá társuló neurokognitív következmények is azonosak⁶⁶. Jövőbeli kutatások célja lehet valamennyi alváspatológiához társuló kognitív deficit diagnosztikája és feltárása.

Obstruktív alvási apnoe szindróma (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS) során a felső légút ismételt elzáródása következtében repetitíven visszatérő hypoxiás állapot alakul ki, amelynek hatására a szervezet védekezőképpen minden egyes alkalommal ébredési reakciót indít el. Ezek a mikroébredések a legtöbb esetben nem is tudatosulnak, viszont teljesen szétzúrodzik a normál alvásmintázat⁸⁵⁻⁸⁷. A krónikus betegségek mellett a betegek 75%-ánál mutattak ki kognitív deficitet, mely elsősorban olyan funkciókat érint, mint a figyelem^{56, 88}, a végrehajtó funkciók^{57, 89}, valamint a rövid és hosszú távú verbális és vizuális emlékezet^{55, 90}. Kevés vizsgálatban foglalkoztak a kéreg alatti területekhez köthető funkciókkal alvási apnoében. Lojander és munkatársai⁹¹ gyengébb teljesítményt mutattak ki Finger Tapping feladatban OSAS-betegeknél az egészséges kontrollcsoporthoz képest. Ezzel ellentétben azonban Archbold és munkatársai⁹², valamint Wilde és munkatársai⁹³ intakt teljesítményt találtak ugyanebben a feladatban, azonban a munkamemória működésében károsodást állapítottak meg. Hazai vonatkozásban Németh és munkatársai⁹⁴ vizsgálták az implicit tanulás és a munkamemória érintettségét alvási apnoében. Kutatásukban obstruktív alvási apnoe szindrómás betegeket hasonlítottak össze egészséges kontrollcsoporttal. Az implicit tanulás mérésére a korábban már

említett ASRT-feladatot használták, mely alkalmas nemcsak az általános készségtanulás, hanem a szekvenciaspecifikus tanulás egyidejű mérésére^{10, 42}. A komplex munkamemória mérésére a Hallási Mondatterjedelem Tesztet vették fel^{95, 96}. A komplex munkamemória tekintetében eredményeik megegyeznek a korábbi kutatásokkal, amelyek a munkamemória deficitjét mutatták ki alvási apnoében^{92, 93}. Ennek a deficitnek a hátterében feltételezhetően a frontális területek alulműködése áll, hiszen ez régió a legérzékenyebb az alvásvesztésre^{55, 97}. A hypoxia és az alvásdepriváció ellenére az ASRT-feladaton sem az általános készségtanulásban, sem a szekvenciaspecifikus tanulásban nem találtak szignifikáns különbséget a csoportok között, azaz az apnoés csoport ugyanolyan mintázatot mutatott, mint az egészséges kontrolllok. A rövid távú emlékezettel vagy munkamemóriával kapcsolatos eredményeik megegyeznek azokkal a korábbi vizsgálatokkal, amelyekben szintén azt feltételezik, hogy hosszú távon az alvás hiánya kognitív deficithez vezethet^{55, 57, 88, 91}. Vitatott kérdés, hogy a munkamemória és az implicit szekvenciatanulás egymással összefüggő folyamatok-e. A korábbi vizsgálatok közül vannak, melyekben találtak kapcsolatot a két rendszer működése között^{98, 99}, azonban mások szerint ez a két folyamat független egymástól^{14, 100}. *Németh* és munkatársai⁹⁴ eredményeikben azt igazolták, hogy ez a két funkció elkülönül egymástól, ugyanis disszociációt találtak a munkamemória működése és az implicit szekvenciatanulás között a hosszú ideig fennálló fragmentált alvást követően. Előbbi deficitet mutatott, amíg utóbbi sértetlen maradt. Az intakt implicit tanulás alvási apnoében azonban felveti a kérdést az alvás implicit tanulásban betöltött szerepével kapcsolatban. *Németh* és munkatársai⁹⁴ mindezek alapján azt feltételezik, hogy az alvás nagyobb szerepet játszik a frontális területek által vezérelt és több figyelmet igénylő folyamatokban, és kevésbé involvált a kevesebb figyelmet igénylő implicit mechanizmusokban, melyek inkább a subcorticalis régiókhoz kapcsolódnak. Tovább árnyalják a képet az alvás és implicit tanulás közötti kapcsolatáról *Csábi* és munkatársai¹⁰¹ eredményei, akik szintén alvási apnoe szindrómások révén vizsgálták különböző implicit emlékezeti mechanizmusok alvás alatti konszolidációját. *Németh* és munkatársai⁹⁴ kutatásával ellentétben ők közvetlenül a szekvencia konszolidációjára fókuszáltak. Kutatásukban ugyancsak obstruktív alvási apnoe szindrómás betegekkel és egészséges kontrollokkal vették fel az ASRT-feladatot este, majd másnap reggel. Eredményeik különbséget mutattak az általános készségtanulásban és a szekvenciaspecifikus tanulás offline konszolidációjában

az apnoés és az egészséges kontrollcsoport között. A kontrollcsoport javulást mutatott az általános készségtanulásban, azaz gyorsabbak lettek estéről reggelre, amíg az OSAS-csoport nem. A szekvenciaspecifikus tanulásban nem találtak ilyen disszociációt, mindkét csoportnak csökkent a szekvenciaspecifikus tudása az éjszakai alvást követően. Ezek alapján a szerzők feltételezik, hogy az alvás különböző szerepet játszik ezekben az egymáshoz közel álló, mégis különböző típusú emlékezeti folyamatokban: közrejátszik az általános készségtanulás stabilizációjában, viszont nem vagy kevésbé vesz részt a szekvenciaspecifikus tanulás alvás alatti konszolidációjában¹⁰¹. Ez az elmélet megmagyarázná az ellentmondást a korábbi kutatási eredmények között az alváshatást illetően, miszerint azokban a vizsgálatokban, ahol megjelenik az alvást követő teljesítményjavulás, az általános készségtanulást nézték^{23, 26, 37}, ott ahol nem találtak alváshatást, a szekvenciaspecifikus tanulásra fókuszáltak^{42, 43}. Ez a két típusú emlékezeti folyamat más-más neuroanatómiai struktúrákhoz is kötődik, amíg a motoros készségek működése inkább a motoros kéreghez kapcsolódik, addig a szekvenciaspecifikus tanulásban inkább a bazális ganglionok érintettek^{5-8, 20, 26}. Korábbi vizsgálatok 12 órás alvást követően javulást mutattak ki az általános készségtanulásban egészséges személyek vizsgálata esetében^{42, 43}. Ebben a vizsgálatban ez a javulás nem jelent meg az apnoés betegcsoport esetében 12 órás alvás után, ami arra enged következtetni, hogy a tartós alvásdepriváció hatással van az agyműködésre és teljesítményromlást eredményez.

Összefoglalás

Egyre szélesebb körben kutatott téma az alvás szerepe különböző emlékezeti rendszerek konszolidációjában. Egészséges személyekkel végzett kutatások eredményei azt mutatják, hogy az alvás szerepet játszik az explicit/deklaratív emlékezeti folyamatokban^{32, 33, 78}, azonban az implicit/nem deklaratív emlékezőnyomok stabilizációjában betöltött szerepe még vitatott^{36, 40, 41, 61}. Számos faktor befolyásolhatja az alváshatás megjelenését az implicit tanulásban. Akár olyan apró módszertani eltérések, mint például, hogy mit mér a feladat, általános készségtanulást vagy szekvenciaspecifikus tanulást, a feladatban szereplő szekvencia struktúrája, hossza, komplexitása, a tanulási blokkok hossza, a fáradás vagy a tanulás és az újratestelés között eltelt idő mind olyan faktorok, melyek meghatározhatják az alvás hatásának megjelenését^{13, 21, 26, 43, 49, 58}. A klaszszikus alvásmegvonásos vizsgálatok mellett új

kutatási irányt jelenthet az alvászavarok vizsgálata. Az alvászavarban szenvedő betegekkel folytatott eddigi vizsgálati eredmények alátámasztják a diszszociációt az explicit és implicit emlékezeti rendszerek között, miszerint hosszantartó alvásmegvonás hatására leromlanak az explicit figyelmi rendszerek, azonban az implicit mechanizmusok sértetlenek. Ezek alapján az alvás segíti a kérgi struktúrák intakt működését, viszont egyáltalán nem vagy kevésbé érintett a subcorticalis területekhez kapcsolódó funkciókban^{71, 89, 92–94}.

A jövőbeli kutatások célja lehet az alvás szerepének vizsgálata valamennyi emlékezeti komponens esetében, illetve az alvászavarokban megjelenő összes kognitív diszfunkció feltérképezése, azért,

hogyan vajon különböző alvászavarok eltérő kognitív funkciókat érintenek-e. Ezáltal nemcsak az alvászűrű emlékezeti konszolidációról tudhatunk meg többet, hanem a különböző alváspatológiákban megjelenő neurokognitív következményekről is, melyek a későbbi rehabilitáció és terápia alapját képezhetik.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnénk megköszönni Janacsek Karolinának és Hallgató Emesének, hogy hasznos tanácsaikkal és észrevételeikkel segítették munkánkat.

A közlemény megírását az OTKA-MB08 84743 és OTKA NF105878 támogatta.

IRODALOM

1. Graf P, Schacter DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition* 1985;11(3):501-18.
2. Destrebecqz A, Cleeremans A. Can sequence learning be implicit? New evidence with the process dissociation procedure. *Psychonomic Bulletin & Review* 2001;8(2):343-50.
3. Squire LR. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory* 2004;82:171-7.
4. Squire LR. Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1992;4(3):232-43.
5. Daselaar SM, Rombouts SARB, Veltman DJ, Raaijmakers JGW, Jonker C. Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence. *Neurobiology of Aging* 2003;24(7):1013-9.
6. Kincses T, Johansen-Berg H, Tomassini V, Bosnell R, Matthews PM, Beckmann CF. Model-free characterization of brain functional networks for motor sequence learning using fMRI. *Neuroimage* 2008;39(4):1950-8.
7. Rieckmann A, Fischer H, Bäckman L. Activation in striatum and medial temporal lobe during sequence learning in younger and older adults: Relations to performance. *Neuroimage* 2010;50(3):1303-12.
8. Sefcsik T, Németh D, Janacsek K, Hoffman I, Scialabba J, Klivényi P, et al. The role of the putamen in cognitive functions – A case study. *Learning & Perception* 2009;1:215-27.
9. Henke K. A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature Review Neuroscience* 2010;11:523-32.
10. Howard DV, Howard JH Jr, Japikse K, DiYanni C, Thompson A, Somberg R. Implicit sequence learning: Effects of level of structure, adult age and extended practice. *Psychology and Aging* 2004;19(1):79-92.
11. Perruchet P, Pacton S. Implicit learning and statistical learning: one phenomenon, two approaches. *Trends in Cognitive Sciences* 2006;10(5):233-8.
12. Heerey E, Velani H. Implicit learning of social predictions. *Journal of Experimental Social Psychology* 2010;46(3):577-81.
13. Janacsek K, Nemeth D. Predicting the future: From implicit learning to consolidation. *International Journal of Psychophysiology* 2012;83(2):213-21.
14. Kaufman SB, DeYoung CG, Gray JR, Jiménez L, Brown J, Mackintosh N. Implicit learning as an ability. *Cognition* 2010;116(3):321-40.
15. Lieberman MD. Intuition: a social cognitive neuroscience approach. *Psychological Bulletin* 2000;126(1):109-37.
16. Albouy G, Sterpenich V, Balteau E, Vandewalle G, Deseilles M, Dang-Vu et al. Both the hippocampus and striatum are involved in the consolidation of motor sequence memory. *Neuron* 2008;58(2):261-72.
17. Gheysen F, Van Opstal F, Roggemans C, Van Waelvelde H, Fias W. Hippocampal contribution to early and later stages of implicit motor sequence learning. *Experimental Brain Research* 2010;202(4):795-807.
18. Schendan HE, Searl MM, Melrose RJ, Stern CE. An fMRI study of the role of the medial temporal lobe in implicit and explicit sequence learning. *Neuron* 2003;37(6):1013-25.
19. Cohen DA, Pascual-Leone A, Press DZ, Robertson EM. Offline learning of motor skill memory: A double dissociation of goal and movement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102(50):18237-41.
20. Fischer S, Nitschke MF, Melchert UH, Erdmann C, Born J. Motor memory consolidation in sleep shapes more effective neuronal representation. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(49):11248-55.
21. Robertson EM, Pascual-Leone A, Press DZ. Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Current Biology* 2004;14(3):208-12.
22. Stickgold R, Fosse R, Walker MP. Linking brain and behavior in sleep-dependent learning and memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99(26):16519-21.
23. Walker MP, Brakefield T, Seidman J, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R. Sleep and the time course of motor skill learning. *Learning & Memory* 2003;10:275-84.
24. Walker MP, Stickgold R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron* 2004;44(1):121-33.
25. Peigneux P, Orban P, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Laureys S, Maquet P. Offline persistence of memory-related cerebral activity during active wakefulness. *PLoS Biology* 2006;4(4):e100.

26. Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R. Practice with Sleep Makes Perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 2002;35(1):205-11.
27. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience* 2010;11(2):114-26.
28. Diekelmann S, Wilhelm I, Born J. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Medicine Reviews* 2009;13(5):309-21.
29. Ficca G, Salzauro P. What is sleep for memory. *Sleep Medicine* 2004;5(3):225-30.
30. Ellenbogen JM, Hulbert JC, Stickgold R, Dinges DF, Sharon L, Thomson-Schill SL. Interfering with theories of sleep and memory: Sleep, declarative memory, and associative interference. *Current Biology* 2006;16(13):1290-4.
31. Gais S, Lucas B, Born J. Sleep after learning aids memory recall. *Learning & Memory* 2006;13:259-62.
32. Lahl O, Wispel C, Willigens B, Pietrowsky R. An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *Journal of Sleep Research* 2008;17(1):3-10.
33. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1997;9(4):534-47.
34. Gais S, Albouy G, Boly M, Dang-Vu TT, Darsaud A, Desseilles M, et al. Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104(47):18778-83.
35. Racsmay M, Conway MA, Demeter Gy. Consolidation of episodic memories during sleep: Long-term effects of retrieval practice. *Psychological Science* 2010;21(1):80-5.
36. Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J. Sleep forms memory for finger skills. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2002;99(18):11987-91.
37. Walker MP, Stickgold R, Alsop D, Gaab N, Schlaug G. Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience* 2005;133(4):911-7.
38. Walker MP. The role of slow wave sleep in memory processing. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009;5(2 Suppl.):S20-S26.
39. Korman M, Doyon J, Doljansky J, Carrier J, Dagan Y, Karni A. Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nature Neuroscience* 2007;10(9):1206-13.
40. Rickard TC, Cai DJ, Rieth CA, Jones J, Ard MC. Sleep does not enhance motor sequence learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition* 2008;34(4):834-42.
41. Rieth CA, Cai DJ, McDevitt EA, Mednick SC. The role of sleep and practice in implicit and explicit motor learning. *Behavioural Brain Research* 2010;214(2):470-4.
42. Song S, Howard Jr, JH, Howard DV. Sleep does not benefit probabilistic motor sequence learning. *Journal of Neuroscience* 2007;27(46):12475-83.
43. Nemeth D, Janacsek K, Londe Zs, Ullman MT, Howard DV, Howard Jr JH. Sleep has no critical role in implicit motor sequence learning in young and old adults. *Experimental Brain Research* 2010;201(2):351-8.
44. Wilson JK, Baran B, Pace-Schott EF, Ivry RB, Spencer RMC. Sleep modulates word-pair learning, but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiology of Aging* 2012;33(5):991-1000.
45. Nissen MJ, Bullemer P. Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology* 1987;19(1):1-32.
46. Howard Jr JH, Howard DV. Age differences in implicit learning of higher order dependencies in serial patterns. *Psychology and Aging* 1997;12(4):634-56.
47. Deroost N, Soetens E. Perceptual or motor learning in SRT tasks with complex sequence structures. *Psychological Research* 2006;70(2):88-102.
48. Keele SW, Ivry R, Mayr U, Hazeltine E, Heuer H. The cognitive and neural architecture of sequence representation. *Psychological Review* 2003;110(2):316-39.
49. Kemény F, Lukács Á. Perceptual Effect on Motor Learning in the Serial Reaction-Time Task. *The Journal of General Psychology* 2011;138(2):110-26.
50. Willingham DB. Implicit motor sequence learning is not purely perceptual. *Memory and Cognition* 1999;27(3):561-72.
51. Németh D, Hallgató E, Janacsek K, Sandor T, Londe Zs. Perceptual and motor factors of implicit skill learning. *NeuroReport* 2009;20(18):1654-8.
52. Hallgató E, Győry-Dani D, Pekár J, Janacsek K, Nemeth D. The differential consolidation of perceptual and motor learning in skill acquisition. *Cortex* 2012;DOI:10.1016/j.cortex.2012.01.002.
53. Beldarrain MG, Astorgano AG, Gonzalez AB, Garcia-Monco JC. Sleep improves sequential motor learning and performance in patients with prefrontal lobe lesions. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008;110(3):245-52.
54. Squire LR, Knowlton BJ, Musen J. The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology* 1993;44:453-95.
55. Cosentino FII, Bosco P, Drago V, Prestianni G, Lanuzza B, Iero I, et al. The APOE ε4 allele increases the risk of impaired spatial working memory in obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 2000;9(8):831-9.
56. Hoekema A, Stregenga B, Bakker M, Bouwer WH, de Bont LG, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH. Simulated driving in obstructive sleep apnoea-hypopnoea; effects of oral appliances and continuous positive airway pressure. *Sleep & Breathing* 2007;11(3):129-38.
57. Naegele B, Thouward V, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Perret JE, Pellat J, Feuerstein C. Deficit of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995;18(1):43-52.
58. Press DZ, Casement MD, Pascual-Leone A, & Robertson EM. The time course of off-line motor sequence learning. *Cognitive Brain Research* 2005;25(1):375-8.
59. Németh D, Janacsek K. The dynamics of implicit skill consolidation in young and elderly adults. *The Journal of Gerontology. Series B: Psychological Sciences* 2011;66:15-22.
60. Romano JC, Howard JH, Howard DV. One-year retention of general and sequence-specific skills in a probabilistic, serial reaction time task. *Memory* 2010;18(4):427-41.
61. Cai DJ, Rickard TC. Considering the Role of Sleep for Motor Memory. *Behavioral Neuroscience* 2009;123(6):1153-7.
62. Bell-McGinty S, Habeck C, Hilton HJ, Rakitin B, Scarmeas N, Zarahn E, et al. Identification and differential vulnerability of a neural network in sleep deprivation. *Cerebral Cortex* 2004;14(5):496-502.
63. Drummond SP, Brown GG, Gillin JC, Stricker JL, Wong EC, Buxton RB. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature* 2000;403(10):655-7.
64. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Hershey T, Hazlett E, Sicotte N, Bunney WE. The effect of sleep deprivation on cerebral glucose metabolic rate in normal humans assessed with positron emission tomography. *Sleep* 1991;14(2):155-62.
65. Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I., Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *Journal of Sleep Research* 2000;9(4):335-52.

66. *Durmer JS, Dinges DF.* Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology* 2005;25(1):117-29.
67. *Gosselin N, De Koninck J, Campbell KB.* Total sleep deprivation and novelty processing: implications for frontal lobe functioning. *Clinical Neurophysiology* 2005;116(1):211-22.
68. *Jones K, Harrison Y.* Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep. *Sleep Medicine Reviews* 2001;5(6):463-75.
69. *Drummond SP, Gillin JC, Brown GG.* Increased cerebral response during a divided attention task following sleep deprivation. *Journal of Sleep Research* 2001;10(2):85-92.
70. *Drummond SP, Bischoff-Grethe A, Dinges DF, Ayalon L, Mednick SC, Meloy MJ.* The neural basis of the psychomotor vigilance task. *Sleep* 2005;28(9):1059-68.
71. *Cain SW, Silva EJ, Chang AM, Ronda JM, Duffy JF.* One night of sleep deprivation affects reaction time, but not interference or facilitation in a Stroop task. *Brain and Cognition* 2011;76(1):37-42.
72. *Harrison Y, Horne JA.* The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *Journal of Experimental Psychology Applied* 2000;6(3):236-49.
73. *Nilsson JP, Söderström M, Karlsson AU, Lekander M, Åkerstedt T, Lindroth NE, Axelsson J.* Less effective executive functioning after one night's sleep deprivation. *Journal of Sleep Research* 2005;14(1):1-6.
74. *Chee MWL, Choo WC.* Functional imaging of working memory after 24 hr of total sleep deprivation. *Journal of Neuroscience* 2004;24(19):4560-7.
75. *Chee MWL, Chuah LYM, Venkatraman V, Chan WY, Philip P, Dinges DF.* Functional imaging of working memory following normal sleep and after 24 and 35 h of sleep deprivation: Correlations of fronto-parietal activation with performance. *Neuroimage* 2006;31(1):419-28.
76. *Mu Q, Mishory A, Johnson KA, Nahas Z, Kozel FA, Yamanaka K, et al.* Decreased brain activation during a working memory task at rested baseline is associated with vulnerability to sleep deprivation. *Sleep* 2005;28(4):433-46.
77. *Fogel S, Smith C, Cote KA.* Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioural Brain Research* 2007;180(1):48-61.
78. *Gais S, Born J.* Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101(7):2140-4.
79. *Marshall L, Mölle M, Hallschmid M, Born J.* Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *The Journal of Neuroscience* 2004;24(44):9985-92.
80. *Clemens Z, Fabó D, Halász P.* Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience* 2005;132(2):529-35.
81. *Genzel L, Dresler M, Wehrle R, Gröninger M, Steiger A.* Slow Wave sleep and REM sleep awakenings do not affect sleep dependent memory consolidation. *Sleep* 2009;32(3):302-10.
82. *Morin A, Doyon J, Dostie V, Barakat M, Hadj Tahar A, Korman M, et al.* Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep* 2008;31(8):1149-56.
83. *Thorpy MJ.* Classification of sleep disorders. In: *Kryger MH, T. Roth T, Dement WC* (eds.). *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 615-25.
84. *Várszegi M.* Division of sleep-wake disorders. In: *Köves P* (eds.). *Sleepmedicine: therapy of sleep-wake disorders from family doctors to sleep centers* (in Hungarian). Budapest: Bookmaker Kiadó; 2008. p. 39-45.
85. *Banno K, Kryger MH.* Sleep apnea: clinical investigation in humans. *Sleep Medicine* 2007;8(4):400-26.
86. *Csábi E, Várszegi M, Sefcsik T, Németh D.* The effect of 2 month positive airway pressure therapy on sleep pattern, cognitive function and anxiety (in Hungarian). *Ideggyogy Sz* 2012;65(5-6):1-14.
87. *Pataka A, Riha RL.* The obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome – An overview. *Respiratory Medicine* 2009;2(3):111-7.
88. *Gosselin N, Mathieu A, Mazza S, Décary A, Malo J, Montplaisir J.* Deficits in involuntary attention switching in obstructive sleep apnea syndrome. *Neuroscience Letters* 2006;408(1):73-8.
89. *Engelman HM, Kingshott RN, Martin SE., Douglas NJ.* Cognitive function in sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep* 2000;23(4):102-8.
90. *Pierobon A, Giardini A, Fanfulla F, Callegari S, Majani, G.* A multidimensional assessment of obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): A study of psychological, neuropsychological and clinical relationships in a disabling multifaceted disease. *Sleep Medicine* 2008;9(8):882-9.
91. *Lojander J, Kajaste S, Maasilta P, Partinen M.* Cognitive function and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Sleep Research* 1999;8(1):71-6.
92. *Archbold KH, Borghesani PR, Mahurin RK, Kapur VK, Landis CA.* Neural activation patterns during working memory tasks and OSA disease severity: Preliminary findings. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009;5(1):21-7.
93. *Wilde MC, Castriotta RJ, Lai J, Atanasov S, Masel BE, Kuna S.* Cognitive impairment in patients with traumatic brain injury and obstructive sleep apnea. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2007;88(10):1284-8.
94. *Németh D, Csábi E, Janacsek K, Várszegi M, Mari Z.* Intact implicit probabilistic sequence learning in obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research* 2012;21:396-401.
95. *Daneman M, Blennerhassett A.* How to assess the listening comprehension skills of prereaders. *Journal of Educational Psychology* 1984;76(6):1372-81.
96. *Janacsek K, Tanczos T, Mészáros T, Németh D.* The Hungarian version of Listening Span Task (in Hungarian). *Hungarian Journal of Psychology* 2009;64(2):385-406.
97. *Thomas R. J, Rosen BR, Stern CE, Weiss JW, Kwong KK.* Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *Journal of Applied Psychology* 2005;98(6):2226-34.
98. *Bo, J, Jennett S, Seidler R.* Working memory capacity correlates with implicit serial reaction time task performance. *Experimental Brain Research* 2011;214(1):73-81.
99. *Frensch PA, Miner CS.* Effects of presentation rate and individual differences in short-term memory capacity on an indirect measure of serial learning. *Memory and Cognition* 1994;22(1):95-110.
100. *Unsworth N, Engle RW.* Individual differences in working memory capacity and learning: Evidence from serial reaction time task. *Memory and Cognition* 2005;33(2):213-20.
101. *Csábi E, Várszegi-Schultz M, Janacsek K, Malacek N, Németh D.* Dissociating effect of sleep on memory consolidation: Evidence from Obstructive Sleep Apnea (submitted).

A TUDAT ÉS AZ AGY ALAPMŰKÖDÉSI HÁLÓZATÁNAK A KAPCSOLATA

GYULAHÁZI Judit¹, VARGA Katalin²

¹Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Tanszék, Debrecen

²Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Pszichológiai Intézet, Affektív Pszichológia Tanszék, Budapest

RELATIONSHIP BETWEEN DEFAULT MODE NETWORK AND CONSCIOUSNESS

Gyulaházi J, PhD; Varga K, PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(1-2):19–30.



A tudat és neuralis korrelációi az idegtudományok központi kérdését képezik. A tudatkutatás új eredményei felvetik, hogy a normál éber tudat feltétele az agy alpműködési hálózatának aktivitása, tagjainak koherens működése. A self (önmagunk) a tudat tárgya. A selffel kapcsolatos észlelési feladatok során az agy alpműködési hálózatának aktivitásfokozódását mutatták ki. A hálózat összeköttetései révén a selffel összefüggő értékelések egy polimodális integráció rendszerét képezhetik, a magasan integrált asszociatív információk finom feldolgozásában vesznek részt. A tudatosság szintje és a praecuneus aktivitás között szoros a kapcsolat. Természetesen (alvás), sérülés, vagy drogok hatására létrehozott módosult tudatállapotban a hálózat aktivitásváltozását mutatták ki. Az agy alpműködési hálózatának aktivitása a tudat neuralis korrelációja. A jövő kutatásainak lesz a feladata annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy a hálózat működése az okozója vagy csupán kísérője a humán tudat kialakulásának.

Neural correlation with consciousness represents a main topic of neuroscience studies. New results of consciousness researches proved that based on a coherent function in between its components the default mode network activity is the condition for awake consciousness. The subject of consciousness is self. Tasks related with the self were proving a high default mode network activity. Using connections inside the network, results which were related with self, could be considered to represent a polymodal integration system are they are participating in fine processing of the highly integrated associative information. It could be a result of the convergence of cognitive binding. There is a strong connection between the level of consciousness and praecuneal activation. It was proved that the network activity is changing during sleeping (normal condition), trauma or under drug induced altered consciousness. The default network activity can be considered as the neural correlate of consciousness. Further researches are warranted to answer the question: is the activity of the network the cause or is just accompanying the development of human consciousness?

Kulcsszavak: tudat, az agy alpműködési hálózata, self, módosult tudatállapotok

Keywords: consciousness, default mode network, self, altered consciousness

Levelező szerző (correspondent): Dr. GYULAHÁZI Judit, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Tanszék; 4032 Debrecen, Csanak József utca 14., 1/8. Telefon: (06-30) 355-5986, e-mail: jgyulahazi@gmail.com

Érkezett: 2012. április 21. Elfogadva: 2012. augusztus 9.

www.elitmed.hu

Az idegtudományok és a pszichológia ugrás-szerű fejlődésének köszönhetően a humán tudat mechanizmusának és természetének a vizsgálata a XXI. század legfontosabb tudományos kérdése lett. Az idegtudomány egyik fő célja a tudat neuralis korrelációinak a kimutatása. Neuralis korreláción a speciális tudatállapotot kísérő minimális és specifikus agyi állapotot értjük¹. A tudat és neuralis korrelációi nemcsak az idegtudományok központi

kérdését képezik, de alapvetően fontosak minden olyan klinikus számára, akik módosult tudatállapotú betegekkel foglalkoznak. A tudat egyedül az emberre jellemző sajátosság. Tudatában vagyunk belső és külső környezetünknek, amelynek révén az észlelt események, gondolatok, érzelmek, emlékek az aktuális tudatban reprezentációt nyernek. A monitorizálás mellett a tudat magában foglalja a kontrollt, magatartásunk, kognitív aktivitásunk,

cselekedeteink megtervezését, irányítását a külső és belső ingerfeltételeknek megfelelően. Ezen túl lehetővé teszi, hogy mentális állapotunkat mások felé is kommunikálni tudjuk. A tudat két meghatározó szempontja az *éberség* és a *tudattartalom*. A tudat éberségi szintje kontinuum mentén írható le, amelynek közbülső tartománya tekinthető a normális éber állapotnak. Ennél magasabb arousal konfúziót eredményezhet a személy viselkedésében, míg a normális szint alatti energetikai töltés szintén tudatzavart eredményezhet^{2, 3}. A tudat kialakulásához széles körű agyi aktivitás szükséges, de ez nem jelenti azt, hogy az egész agy aktivitásának homogénnek kellene lennie. Éber, tudatos állapotban, az agyban keresztül-kasul, szétszórtan találhatók aktív területek, ezek együttesen alakítják ki az egységes tudatot, míg tudattalan állapotban az aktivitás lokalizált marad⁴.

Általánosan elfogadott, hogy az objektumok különböző aspektusait különböző agyi területek dolgozzák fel, majd a különböző kvalitások kognitív kötés (binding) révén egységes egésszé formálódnak a percepció során. A kognitív kötés több mechanizmus alapján jöhet létre⁴⁻⁶.

1. A konvergencia által javasolt kötés, amikor az agy elsődleges feldolgozást végző helyeiről a magasabb szintű feldolgozást végző régióiba vezetődik az információ, míg végül egységgé kötődik. Ez az elmélet azt veti fel, hogy az integráció az agy bizonyos helyéhez kötődik.

2. A sejtszoptok által létrehozott kötés elmélete szerint a Hebbian-sejtszoptok lennének a tudat bázisai. E sejtszoptok az információ feldolgozása közben együttes kisülések következtében erős kapcsolatban álló sejtek együttesét képezik.

3. Az időbeli szinkronitás által létrehozott kötés a neuronális kisülések időbeli koordinációja eredményezi, amely kapcsolódik a neuronok 40 Hz-es (gamma) oszcillációjához. A thalamocorticalis 40 Hz oszcillációt az utóbbi évek kutatási eredményei alapján javasolják a tudat neuralis korrelációjának.

A tárgyalt *egységességen* kívül a tudatot jellemzi a *kontrollálhatóság*, miszerint képesek vagyunk uralni tudatunk tartalmát irányultságát, aktivitási szintjét. Emellett fontos szempont még az *integráltság*, azaz, hogy az egyén tudatának alrendszerai között mekkora az átjárhatóság. Minden emberre jellemző egy *preferált kognitív stílus* (logikus, verbális, analitikus, vagy éppen egészes, vizuális, intuitív)^{2, 3}.

Két szembenálló nézet van arra vonatkozólag, hogy milyen módon vesz részt az idegrendszer a tudat kialakításában. A holisztikus megközelítés szerint nem egy specializált, adott helyen lokalizált neuroncsoport, hanem az agy minden neuron-

ja együttesen alakítja a tudat neuralis korrelációját. Ezzel szemben a neuronális specificitás megközelítés-elmélet azt állítja, hogy egy specifikus neuronális sejtszopt által létrehozott komplex formáció működése hozható kapcsolatba a tudat kialakulásával. A multiplex agyi régiók magas szintű információintegrációja eredményezné a tudat kialakulását⁴.

A megfelelő tudatműködés kritériumai szerint képesek vagyunk:

- figyelni;
- külső és belső ingereket felvenni, a változást detektálni, és alkalmazkodni hozzá;
- előhívni a memóriában őrzött emlékeinket, és ezeket felhasználni;
- idő, tér és önazonosság reprezentálására;
- e reprezentációk nyelvi szimbólumainak előállítására, használatára;
- érezni;
- cselekedeteinket szándékaink és akaratunk szerint szervezni, viselkedésünket integrált, kontrollált, koherens jelleggel vezérelni;
- célirányosságot és flexibilitást mutatni abban, hogy adott tervet változó feltételek mellett is végrehajtjuk;
- metakognícióra (a self és a megismerési folyamatok ismeretére és kontrolljára).

Az éber, egészséges tudathoz a felsoroltak mindegyikének zavartalannak kell lennie, ha bármelyik kritérium sérül, tudatzavarról beszélünk.

A nyugalmi állapot

Az utolsó 15 évben a funkcionális agyi ábrázolási technikák ugrásszerű fejlődése lehetővé tette a kutatók számára, hogy mintegy panorámaablakon át betekintsenek az élő, érintetlen koponyájú ember agyába, és pontosan megtervezett kísérleti körülmények között vizsgálják az adott feladatban részt vevő idegrendszeri struktúrákat. Az idegtudományok alaptétele szerint a vizsgált tevékenységben részt vevő terület aktivitása fokozódik. A megnövekedett aktivitású agyi terület anyagcseréje, *regionális véráramlása* nő, ezt a jelet használják fel a PET-vizsgálat során, de az oxigénkínálat nagyobb mértékben nő, mint amennyire az aktív területnek szüksége van, ezért az *aktív terület oxigéntartalma* is nő, ez a BOLD- (blood-oxygen-level dependent) jel az fMR-vizsgálatban. fMRI segítségével a nyugalomban lévő humán agyban spontán agyi fluktuációt mutattak ki. Ez a lassú BOLD-fluktuáció 0,1 Hz és koherens bizonyos agyi hálózatok között. A spontán BOLD-fluktuáció visszatükrözheti az anatómiai kapcsolatokat^{7, 8}.

Az emberi agy soha nem pihen, éppen ezért alapállapotának a definiálása nagy kihívás és számos vita tárgya. Jelenlegi konszenzuson alapuló meghatározása szerint alapállapotként tekintjük azt a helyzetet, amikor a vizsgálati alany éber, nyugodtan, csukott szemmel fekszik és specifikus tevékenységben nem vesz részt. *Raichle* és munkatársai (2001), az agy oxigénfelhasználását alapul véve, definiálták az alapállapotot. A valóban felhasznált és a keringő vér által szállított oxigén aránya az *oxigénextrakciós frakció*, amelynek mérése PET-tel lehetséges. Meglepő térbeli állandóságot figyeltek meg oxigénextrakciós frakció értékében nyugalomban, az agy egész területén. Ezt az átlagos agyi oxigénextrakciós frakcióval jellemezhető állapotot tekinthetjük alapszintnek, amely valamely feladat hatására rövid időre megváltozik^{9, 10}. Energetikai szempontból vizsgálva, amíg az agy valamely környezeti inger által kiváltott aktivitáshoz pusztán az energiaszükségletének a 0,5–1%-át, addig nyugalmi állapotban, az intrinszc aktivitásának a fenntartásához a teljes agyi energiafogyasztás 60–80%-át használja fel. A *precuneus* az agy legnagyobb fogyasztója, a kéreg teljes glükózfelhasználásának 35%-át igényli⁹. Számos célirányos, különböző kognitív feladat kivitelezése során megfigyelték, hogy az agyi régiók állandó összetételű csoportja meglepő módon, az alapszinthez képest rövid időre aktivitáscsökkenést mutat. Az idegrendszer e területeinek csoportját *Raichle* és munkatársai (2001) *default mode network*-nek nevezték el, magyarul talán az *agy alapműködési hálózatának (AMH)* hívhatnánk. Hálózatnak (*network*-nek) nevezzük a térben egymástól távol lévő agyi régiók csoportját, amelyek aktivitási szintje korrelál, vagy funkcionálisan kapcsolatos, és együttesen alakítják ki az adott viselkedést, függetlenül attól, hogy a hálózat adott résztvevőjének aktivitási szintje különbözik az egyes feladatok során.

Az *AMH*-t alkotó középvisonali agyi területek a *precuneus*, a posterior cingularis kéreg és a medialis prefrontális kéreg⁹. Mások a superior frontális sulcst, a temporoparietális junctiót és a parahippocampalis kérgt is ide sorolták¹¹. A hálózat tagjainak sajátosságai rejtett helyzetüknél fogva a koponya felszínéről elvezetett EEG segítségével nehezen megközelíthetők. Az utóbbi évek funkcionális idegrendszert ábrázoló technikái segítségével viszont az agynak e rejtett részei vizsgálhatóakká váltak, és a kutatók érdeklődésének a középpontjába kerültek. Felmerült, hogy az *AMH* képezne a tudat neurológiai bázisát.

Irodalmi áttekintésünk célja, hogy e kiemelt fontosságú, de nagyon kevésbé ismert agyi hálózat sajátosságait, funkcióit, valamint a tudattal fennálló

kapcsolatát áttekintsük, elsősorban az idegtudományok tükrében.

Az agy alapműködési hálózatának tagjai és kapcsolatrendszerük

Az agy alapműködési hálózatának a jobb megismerését a majmok felhasználásával kivitelezett állatkísérletek tapasztalatai segítik. A modern tracetchnikák eredményei, amelynek során a vizsgált kérgi terület afferens és efferens rostjainak az útját követik, nagy segítséget jelentenek a hálózat kapcsolatrendszerének, feltételezett szerepének megértésében (**1. táblázat**).

Az állatokon szerzett eredmények sajnos csak korlátozottan használhatóak fel a humán tudatkutatásokban. A tudat csak az emberre jellemző sajátosság. Az evolúció során éppen ennek a kialakulásában szerepet játszó agyi területek változtak jelentősen.

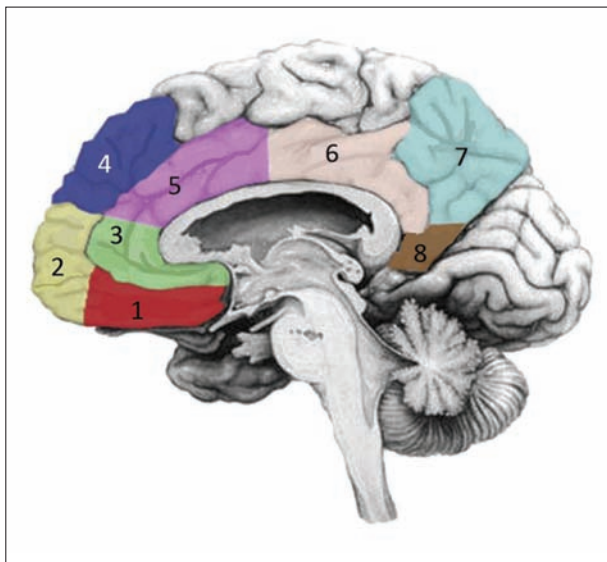
Az agy alapműködési hálózata és a self

A tudat önmagában nem létezik, a self tulajdonképpen a tudat tárgya. Az utóbbi időkben a kutatók az idegábrázolási technikákat hívták segítségül a self neuralis korrelációjának megismeréséhez. *Northoff* és kollégái 2006-ban a 2000–2004 között e témában megjelenő 24, funkcionális idegrendszeri ábrázolási technikát felhasználó tanulmány metaanalízisét végezték el. A selffel kapcsolatos feladatok neuralis korrelációinak ábrázolása közben ezek a vizsgálatok a finom különbségeket nem képesek láthatóvá tenni, de vállalkoztak e területek magrégiójának a meghatározására. Azt tapasztalták, hogy az agykéreg középvisonali struktúrái valamennyi, a selffel kapcsolatos kísérleti helyzetben (verbális, térbeli, emocionális, arcfelismerési feladatokban) aktiválódtak. A selffel kapcsolatos feladatokban aktiválódó hálózat tagjai: a medialis orbitalis prefrontális kéreg, a ventromedialis prefrontális kéreg, a prae-, illetve supragenuális anterior cingularis kéreg, a dorsomedialis prefrontális kéreg, a medialis parietális kéreg (*precuneus*), a posterior cingularis és a retrosplenialis kéreg¹⁵. E középvisonali struktúrák szorosan és többszörösen összeköttetésben állnak a subcorticalis területekkel, és megfelelnek a *Raichle* és munkatársai által leírt *AMH*-nak⁹ (**1. ábra**).

Nyugalomban ezek a területek nagymértékben aktiváltak, ez a selffel kapcsolatos feldolgozási folyamatok magas szintjét valószínűsíti. A selffel össze nem függő feladatok során ugyanakkor a

1. táblázat. A Default network tagjai, ezek kapcsolatai, feladatai

Név	A terület Brodmann-féle beosztása:	Helye	Része	Összeköttetései	Feladata
Orbitomedialis prefrontális kéreg ¹²	10, 11, 12	A frontális lebeny ventralis felszín	Orbitalis prefrontális kéreg	Primer, szekunder érző, szagló, ízező, látó, ventrolateralis prefrontális, kéregterületekkel, az insula, perirhinalis területekkel.	Az objektumok szenzoros kiértékelésének polimodális integrációját végzi.
			Medialis prefrontális kéreg	Limbicus struktúrákkal, főleg az amygdala gyrus és sulcus temporalis superior dorsomedialis prefrontális, cingularis kéregterületekkel.	Szerepe van az érzelmi, az endokrin és a vegetatív szabályozásban.
Praecuneus ¹³	7, 31	A parietalis lebeny posterior, medialis része		Hypothalamus, periaqueductalis szürkeállománnyal.	
				Frontális, parietalis kéreg asszociációs árei, sulcus temporalis superior, medialis prefrontális, anterior cingularis kéreggel. Striatummal, claustrummal, agyfőrzssel, dorsalis thalamussal (nem specifikus magok) is van kapcsolata. Szoros kapcsolata van az ellenoldali agyféltekével.	Az integrált szomatoszenzoros, vizuális, auditoros információk gyűjtőhelye.
Gyrus cingularis ¹⁴	23, 24, 25, 31, 32, 33	Az anterior comissura rostralis részétől a corpus callosumot megkerülve a ventralis spleniumig tart. A limbicus lebeny dorsalis része	Perigenualis anterior cingularis kéreg	Kapcsolatban van a tractus solitarius, nervus vagussal, paravertebralis szimpatikus dúccokkal, periaqueductalis szürkeállománnyal, amygdalával.	Szerepe van az érzelmi és a vegetatív szabályozásban.
			Midcingularis kéreg	Kapcsolat a parietalis lebennyel.	Szerepe van a kognitív szabályozásban, a releváns motivációk alapján a különböző viselkedések közötti válaszzelekción és sketomotoros kontrollban. Szerepe lehet a memóriában és a vizuális térbeli feladatokban.
			Posterior cingularis kéreg	Kapcsolatban van az anterior cingularis kéreggel, az anterior thalamusmagokkal.	



1. ábra. A self network (Northoff nyomán). 1. orbitomedialis prefrontális kéreg, 2. ventromedialis prefrontális kéreg, 3. prae-, subgenualis anterior cingularis kéreg, 4. dorsomedialis prefrontális kéreg, 5. supragenualis anterior cingularis kéreg, 6. posterior cingularis kéreg, 7. praecuneus, 8. retrosplenialis kéreg

középvonali struktúrák aktivitása csökken. Kimutatták, hogy éber, nyugalmi állapotban, feladat vagy viselkedés hiányában a self és a külső környezet tudatos észlelését végző hálózat (az auditoros, vizuális és a szomatoszenzoros) negatív korrelációt mutat. Valószínűsítik, hogy ez egy többszörös alrendszerekből álló extrinsic rendszer, ami ellentétes aktivitást fejt ki a selfhálózattal. Ez talán magyarázhatja, hogy a külsőleg, vagy a belsőleg irányított feldolgozási folyamatok mindig megzavarják egymást⁷.

A self hálózatában a feldolgozási folyamatot szupramodalitással jellemezhetjük, valamennyi szenzoros modalitásból kap afferentációt. Ráadásul a kiterjedt subcorticalis kapcsolatoknak köszönhetően (insula, olyan agytörzsi területek, mint a hypothalamus, colliculus) az interoceptív feldolgozásból származó ingerekből (belső miliő, propioceptív, vestibularis) is részesülnek.

A középvonali kérgi struktúrák funkcionálisan specializálódott részei

A klaszter- és faktoranalízis segítségével a hálózatot három alcsoportra osztották, *ventralis*, *dorsalis* és *posterior* területekre. A statisztikai analízis eredményeként kiderült, hogy van funkcionális specializáció a részek között. Ez a specializáció nem köthető olyan specializált feladatokhoz (domainek-

hez), mint például az arcfelismerés vagy szociális kapcsolatok.

A *ventralis rész* (medialis prefrontális kéreg, orbitofrontális kéreg, perigenualis anterior cingularis kéreg) szoros kapcsolatban áll az amygdalával, a basalis ganglionokkal (striatum, nucleus accumbens), valamennyi szenzoros exteroceptív modalitással és az interoceptív feldolgozást végző subcorticalis területekkel. A kapcsolatrendszernek köszönhetően a terület a stimulusok selffel való kapcsolatának a feldolgozását végezheti. Ezek a régiók a selffel összefüggő feladatokban aktivációt, míg a selffel össze nem függőkben aktivitáscsökkenést mutatnak.

A *dorsalis rész* (dorsomedialis prefrontális kéreg, supragenualis anterior cingularis kéreg) erőteljesen összekapcsolt a laterális prefrontális kéreggel. Ez az anatómiai kapcsolat lehet az alapja, hogy a három terület együttes aktivitása figyelhető meg a kogníció során, a selffel kapcsolatos ingerek felmérése, ok-okozat tulajdonítása és az újraértékelés folyamatában, valamint a másokkal kapcsolatos ingerek értékelése esetén.

A *posterior rész* tartalma (medialis prefrontális kéreg, posterior cingularis kéreg, retrosplenialis kéreg) szoros kapcsolatban van az élettörténet rögzítésért és felidézéséért felelős hippocampussal. Ez lehet az alapja az időbeli kötésért, a selffel összefüggő ingereknek a múltbeli eseményekhez kötéséért. A medialis prefrontális kéreg ráadásul szorosan kapcsolódik a laterális parietális kéreggel. Ez képezheti az alapját a selffel összefüggő ingereknek és a térbeli kontextuális dimenziójuknak a kapcsolódásával¹⁵.

A funkcionális idegábrázolási eljárásokat használó, selffel kapcsolatos kísérletekben gyakran megfigyelték a laterális prefrontális kéreg aktivációját, elsősorban a nyelvi képességeket is igénylő, magasabb kognitív tevékenységet kívánó feladatokban, az ítéletalkotás, következtetés, imaginációt vizsgáló esetekben, valamint a memóriát vizsgáló feladatokban (kódolás, felidézés, felismerés)¹⁵. Northoff és munkatársai (2004) megkülönböztetik a selffel kapcsolatos feldolgozást a magasabb szintű feldolgozási folyamatoktól. Azt feltételezik, hogy a selffel kapcsolatos feldolgozás filter, amely biztosítja a személy számára releváns információk szűrését, ami aztán bekerül a magas szintű feldolgozás folyamatába. A self irreleváns információi viszont nem dolgozódnak fel. Ha ez a feltételezés helyes, akkor a selffel kapcsolatos feldolgozás átmenet a szenzoros és magas szintű feldolgozás között. A legutóbbi idegábrázolási tanulmányokban a középvonali corticalis struktúrák aktivációs szintje modulálja a magas szintű feldolgozási folya-

matokat. Ellentétes irányú kapcsolat van a selffel kapcsolatos és a magas szintű feldolgozási folyamatok között. A középvonali struktúrák és a selffel kapcsolatos aktiváció a háttérbe szorítja a magasabb szintű feldolgozást és fordítva¹⁶.

A memóriahálózat

A tudat nem létezhet memória nélkül, ahhoz, hogy valami tudatosuljon, szükség van a munkamemóriában elvégzett mentális munkára. E munka magában foglalja a megelőző tapasztalatok, a hosszú távú memóriába raktározott memórianyomok, a jelen percepció és a jövőbeli célok egybefoglalását⁴.

A deklaratív (leíró) memória típusai az epizodikus és a szemantikus memória. A szemantikus memóriatények, általános tudás tudatos felidézését jelenti. Az epizodikus memória felelős a tapasztalati tények, az átélt események felidézéséért, amelynek az adott személyre vonatkozó részét autobiografikus memóriának is nevezik.

A funkcionális idegrendszert ábrázoló eljárások segítségével új ismereteket szerezhetünk a memóriáért felelős hálózatról. Az új eredmények rámutattak a selfhálózattal fennálló szoros kapcsolatra¹⁷.

A memóriarendszer neuralis korrelációjának a kutatói két nézetet vallanak. Az egyik szerint a különböző memóriatípusok kivitelezését önálló hálózat végzi. Ezt a nézetet elsősorban empirikus bizonyítékok támasztják alá. Például a temporalis-lebény-sérültek autobiografikus memóriája sérült, ugyanakkor a szemantikus nem. Felmerült, hogy a temporalis lebény, elsősorban a hippocampus felelős az autobiografikus memóriáért. A szemantikus memóriadeficit betegek frontotemporalis sérülésben szenvednek, de az autobiografikus memóriájuk viszonylag ép^{18–20}. A másik álláspont szerint a deklaratív memória alapja egységes rendszer. Valamennyi memória ugyanazon rendszer működésének az eredménye, és a deklaratív memória különböző dimenziói kontinuum mentén helyezkednek el (a felidézés hossza, idő, tér, emóciók). Ez a nézet néhány elméleti előfeltevésen alapul. Valamennyi felidézett anyag valamilyen kontextusba ágyazott. Az autobiografikus és szemantikus memória a kontextuális kontinuum két végpontja. Az autobiografikus memória is tartalmaz szemantikus elemeket, a szemantikus is tartalmaz kontextuális komponenseket. Átfedés van a típusok között, és a határok egyáltalán nem tiszták. A funkcionális idegábrázolási tanulmányokat használva *Burianova* és munkatársai (2007) feltárták az egységes deklaratív memóriarendszer magjául szolgáló neuralis hálózat

tot, amelynek alkotórészei a bal hippocampus, bal lingualis gyrus, és a jobb nucleus caudatus. Funkcionális konnektivitási vizsgálatokat végeztek el a memóriahálózati maggal²⁰. *Negatív korrelációt* találtak a középső occipitalis gyrussal, a kétoldali praecuneusszal, jobb oldali thalamusszal, bal inferior temporalis gyrusszal, a jobb gyrus fusiformis és a kétoldali inferior parietalis lebenykével. Az eredmények felvetik, hogy a területek egységesen alkotnak funkcionális hálózatot, amely biztosítja a deklaratív memóriafeldolgozás komplex folyamatát. Mindez átfedést mutat a külső ingerek által irányított figyelem neuralis háttéréül szolgáló hálózattal. A felidézés belsőleg irányított folyamatai alatt a külsőleg irányított occipito-temporo-parietalis csomópont gátolt²¹.

Pozitív korrelációt találtak az inferior és a medialis frontális gyrus, az anterior és posterior cingularis gyrus, a bal temporoparietalis junctio és sok temporalis terület (kétoldali középső és felső, jobb temporalis pólus), és a magrégió között.

A frontális, temporalis, parietalis az anterior és posterior cingularis kéreg által alkotott egységes hálózat biztosítja a deklaratív memória neuralis háttérét. Átfedést mutat az *AMH*-val⁹. A hálózaton belüli funkcionális kapcsolat nem különbözik jelentősen a különféle memória felidézése során. Persze nincs is tisztán autobiografikus vagy szemantikus memória, átfedő kognitív folyamatok alkotják a deklaratív memóriát, mint például a munkamemória, szelektív figyelem, hibamonitorozás, válaszellenőrzés, a fogalom reprezentációjának az értelmezése, valamint ezek integrációja. A memóriáért felelős hálózat aktivációja, a külső ingerek által irányított figyelem neuralis háttéréül szolgáló hálózat gátlását hozza létre¹⁸. Ezt a negatív korrelációt a self és a külső ingerek feldolgozása során szintén leírták^{7, 22}.

Klinikopatológiai megfigyelések

Klinikusok leírtak néhány olyan betegséget, amelynek a lényege a self-self vagy a self és mások közötti kapcsolat zavara²³ (**2. táblázat**).

A deluzív tévidentifikációs és reduplikációs esetek anatómiai analízise során *Feinberg* és *Keenan* (2005) azt találták, hogy az esetek 96,6%-ában jelen van a jobb, 48,3%-ában pedig a bal oldali frontális lebeny sérülése. Az esetek 31%-ában a jobb, 6,9%-ában a bal oldali temporalis, 44,85%-ában a jobb, 3,4%-ában a bal parietalis lebeny károsodása figyelhető meg²³. Történetileg kialakult nézet, hogy a jobb oldali agyfélteke a kisebb jelentőségű, a bal a domináns a beszédben, a moto-

2. táblázat. *Self-self, self és mások kapcsolatavarai, klinikopatológiai megfigyelések*

Betegség	Formái	Tünetek	Sérülés
Deluzív tévidentifikáció, reduplikáció	Capgras-szindróma, hipoidentifikáció Asomatognosia Fregoli-szindróma, hiperidentifikáció	Hasítás a személyes kapcsolatrendszerben, problémák figyelhetők meg a self és mások dimenziójában. A betegnek megváltozik a kapcsolata a környezetében lévő helyekkel, tárgyakkal, személyekkel. A beteg a környezetében lévő személyt vagy helyet következetesen és állhatatosan hasonmásnak látja (például a feleségéről vagy az otthonáról azt állítja, hogy az eredeti hasonmása) és nem győzhető meg ennek az ellenkezőjéről. ⁴ A test egy része és a self közötti kapcsolati zavar, a beteg azt hiszi, hogy a bálna bal karja nem az övé. Sokszor metaforával illeti (egy darab rozsda gép). A beteg a közelében lévő személyről azt állítja, hogy valaki általa jól ismert ember (például az apja). Nem hibásan azonosít személyeket, hanem azt állítja például, hogy van egy gyereke, pedig nincs (fantomgyerek-szindróma), aki ráadásul az ő betegségében szenved.	Jobb oldali frontotemporalis lágyulás, néha parietalislebens-sérülés is Jobb féltekei sérülés Jobb oldali frontális-lebens-sérülés következménye. Frontális sérülés következménye
Deluzív reduplikáció, tévidentifikáció nélkül			

ros képességekben. A jobb oldali félteke, legalább is a selftudatosság tekintetében egyenrangú a ballal. A jobb oldali félteke, a medialis prefrontális kéreg a laesiós tanulmányok alapján kulcsszerepet játszik a self és mások monitorozása során. A jobb oldali posterior parietalis régió valószínűleg a kulcs az első személyű és a harmadik személyű gondolkodási folyamatok és akciók kivitelezésében²³.

A klinikopatológiai megfigyelések, egybehangzóan a funkcionális idegábrázolási technikákkal jól alátámasztják az agy alapműködési hálózatának a szerepét a tudat tárgyának, a selfnek a kialakításában, hiszen az *AMH* részeinek a sérülései vezetnek a fenti kórképekhez. Bár az *AMH* funkcionális jelentősége vitatott, de hozzá köthetőek a selffel és a memóriával kapcsolatos feldolgozási folyamatok, felvetődik tehát, hogy a hálózat a tudat funkcionális bázisa lehet. Égető kérdés maradt, vajon a tudat létezik-e a hálózat nélkül is?

Az *AMH* tudatmegformálási szerepének a megértéséhez áttekintettük a hálózat sajátosságait a normál éber tudatállapotokban. Az *AMH* aktivitása és tagjai közötti zavartalan kapcsolat az ép tudat feltétele. A praecuneus és a posterior cingularis kéreg feltételezhetőleg a központi csomópont az *AMH*-n belül. Nagyon erős interakció van a praecuneus, posterior cingularis kéregterületek és a bal inferior parietalis kéreg, valamint a praecuneus/posterior cingularis kéreg és a medialis prefrontális kéreg között. Szintén erős interakció mutatható ki nyugalomban a medialis prefrontális lebeny ventralis és dorsalis része között²². Természetesen vagy mesterségesen létrejött módosult tudatállapotokban, illetve a sérüléseket követően kialakult tudatzavarok során az *AMH* jellegzetesen megváltozott képet mutat.

Az agy alapműködési hálózatának aktivitása megváltozott tudatállapotban

Az agysérülések által előidézett tudatzavarok formái különbözőek lehetnek. A coma anarousalt, válaszképtelenséget jelent. *Vegetatív állapotban* megőrzött az alvás-ébrenlét ciklus, látható reflexes viselkedés, de akarattól függő, célirányos viselkedés nem észlelhető. A *minimális tudatállapotú beteg* képtelen a kommunikációra, de a self, illetve a környezet tudatos észlelésének a jeleként megfigyelhető nem reflexes jellegű viselkedés, ez azonban nem állandó. *Míg a Locked in szindrómás beteg* éber és tudatos, de beszédre, mozgásra képtelen. *Vanhaudenhuyse* és kollégái 2010-ben fMRI segítségével elvégezték az agysérültek nyugalmi

állapotának, ezen belül az *AMH* tagjainak konnektivitási vizsgálatát. Az volt a céljuk, hogy kapcsolatot találjanak a tudatzavar és a hálózat tagjainak konnektivitási szintje között. Agysérültek vizsgálatakor valamennyi hálózattag konnektivitási szintje negatívan korrelált a tudatzavar szintjével. Az eredményeik szerint a súlyos agysérült betegek esetében az agy alapműködési hálózata tagjainak a konnektivitása csökkent, mégpedig a tudatzavar értékének megfelelő arányban, de nem lineárisan. A *Locked in szindrómás* betegek konnektivitási eredményei nem különböztek szignifikánsan az egészséges kontrolloktól. A *minimális tudatállapotú* betegek esetében viszont a praecuneus konnektivitása erőteljesen és szignifikánsan különbözik a *tudattalan* betegektől. Az elemzés szerint a tudatosság és a konnektivitás szintje közötti vizsgálatban a legnagyobb jelentőségű hálózati alkotórész a praecuneus és posterior cingularis kéreg²⁴. Szoros a kapcsolat a tudatosság szintje és a praecuneus aktivitás között¹⁰.

Az alvás és az agy alapműködési hálózata

Természetesen előforduló módosult tudatállapot az alvás. Az alvás neuralis korrelációit tanulmányozva segítséget kaphatunk az *AMH* és a tudat kapcsolatáról.

NREM-ALVÁS

PET, *fMRI* segítségével vizsgálva az agyat, az alvás NREM-fázisában globális aktivitáscsökkenés látható, amelynek a mértéke körülbelül 40% az ébrenlét-hez viszonyítva. Az aktivitáscsökkenés mértéke nem egyöntetű az egész agyban. Az éber állapothoz képest subcorticalisan az agytörzs, a thalamus, a basalis ganglionok, a basalis előagy, míg corticalisan a prefrontális, az anterior cingularis kéreg és a praecuneus (az agy alapműködési hálózata) mutat nagy aktivitáscsökkenést^{25–27}. Horovitz és kollégái 2009-ben poliszomnográfia és *fMRI* alkalmazásával megvizsgálták az agy alapműködési hálózata tagjainak a konnektivitását ébren és mély alvás során. Az *AMH* tagjai között a konnektivitás éber, tudatos állapotban nagy. Míg felületes alvás során a frontális posterior koherencia jelen van, addig a mély alvás során a medialis prefrontális és a posterior cingularis és az inferior parietalis kéreg konnektivitása csökkent. Tehát a hálózaton belül anterior-posterior irányú szétkapcsoltság figyelhető meg²⁸.

A *NREM-alvás elektrofiziológiai jellegzetessé-*

gei a skalp-EEG által regisztrált δ -hullámok (1–4 Hz), a lassú oszcilláció (kisebb, mint 1 Hz), a külső ingerek által kiváltott lassú hullámok, a K-komplexumok és az alvási orsók (11–15 Hz). A NREM-alvást jellemző δ -hullám eredete vitatott. A lassú oszcillációról állatkísérletek intracelluláris regisztrátumai bizonyítják, hogy corticalis eredetű, és kialakulásához a cortico-corticalis kapcsolatok épsége szükséges. Decorticalt állatban hiányzik, a thalamus eltávolítása után viszont perzisztál. Két fázisból épül fel, a sejtszinten regisztrált szapora kisülések okozta prolongált depolarizáció által jellemzett *up*, és a prolongált hiperpolarizációs *down* fázisból. A lassú hullámokat nagy neuronpopulációk szinkron működése hozza létre, a thalamo-corticalis körök együttes depolarizációjának eredményeként²⁹. Az új funkcionális idegábrázolási eljárások segítségével következtetni lehet a lassú hullám eredetére. Kimutatták, hogy az a kéregterület, ahonnan a folyamat elindul, az agy alapműködési hálózata része. High density EEG-t és *fMRI*-t alkalmazva Massimini és munkatársai (2004) kiderítették, hogy a lassú hullám kiindulópontja a leggyakrabban prefrontális-orbitofrontális van, zömmel bal oldalon, bár kisebb valószínűséggel az occipitalis és temporalis eredetét is észlelték³⁰. Dang-Vu és munkatársai (2008) kimutatták a δ -hullám medialis prefrontális, inferior frontális eredetét²⁵. Alvás alatt a különböző típusú ingerek, de leghatékonyabban a hang kiváltják az agy lassú hullámtevékenységét, ezt a skalp-EEG-n K-komplexumok megjelenése jelzi. Riedner és munkatársai kimutatták, hogy a lassú hullámtevékenység megformálásában legnagyobb részt vállaló területek a bal inferior frontális tekervény, az insula, az anterior, a posterior cingularis kéreg és a praecuneus, amely területek jó átfedést mutatnak az agy alapműködési hálózataival³¹.

REM-ALVÁS

Az alvás gyors szemmozgásokkal jellemzett fázisa a REM. *PET*-tel vizsgálva a globális aktivitás szintje szignifikánsan nem különbözik az ébrenléttől, az egyes agyterületek aktivitása viszont nagyon is. Regionális aktivitásnövekedés figyelhető meg a híd tegmentumában, a thalamusban, a basalis előagy, az amygdala, a hippocampus, az anterior cingularis kéreg, a temporooccipitalis területeken. Ugyanakkor REM alatt regionális aktivitáscsökkenés látható a dorsolaterális prefrontális, posterior cingularis kéreg, praecuneus, inferior parietalis kéreg területeken^{27, 32}. Bár REM alatt az alvó tudattalan, az agy globális aktivitása az éberhez hasonló, míg az agy alapműködési hálózatainak az anterior és poste-

rior része eltérő viselkedést mutat. Amíg az anterior cingularis kéreg aktív, addig a posterior cingularis kéreg és a praecuneus inaktív.

A tudat tárgyával, a selffel kapcsolatos feldolgozást végző *AMH* tagjai között a konnektivitás éber állapotban nagy. Míg felületes alvás során frontális posterior koherencia jelen van, addig a mély alvás során a medialis prefrontális és a posterior cingularis/praecuneus konnektivitása csökkent, anterior-posterior irányú szétkapcsoltság figyelhető meg²⁸. Bár REM alatt az arousal és az agy globális aktivitása az éberhez hasonló, az *AMH* anterior és posterior része eltérő viselkedést mutat. Amíg az anterior cingularis kéreg aktív, addig a posterior cingularis kéreg, praecuneus inaktív. A természetesen előforduló tudattalan állapot az alvás során úgy tűnik, hogy az agy alapműködési hálózata jellegzetes változásokat mutat.

Az anesztézia neuralis korrelációi a funkcionális idegrendszer-ábrázolás tükrében

Az általános érzéstelenítés során gyógyszerek használatával tudatvesztést, (explicit) amnéziát, fájdalomatlanságot és mozdulatlanságot hozunk létre. Az anesztézia által nyújtott hatalmas előny, hogy bonyolult műtéti eljárások is kivitelezhetőekké váltak. Nem kevésbé fontos lehetőség, hogy az anesztézia modelljét képezheti a tudatkutatásnak. Naponta emberek milliói esetében megbízhatóan, kontrolláltan és reverzibilisen hozunk létre szélsőségesen módosult tudatállapotot, tudatvesztést^{5, 6, 33}. A tudat jobb megértéséhez segítséget nyújthat az anesztetikumok agyra kifejtett hatásának a tanulmányozása, annak feltérképezése, ahogyan létrehozzák a tudatvesztést.

Propofol, halothan, isofluran anesztéziai hatását PET-tel vizsgálva az agy globális aktivitáscsökkenését figyelhetjük meg. Ennek értéke vizsgálatonként eltérő bár, de körülbelül 40-60%-ra tehető. Az egyes agyi területek aktivitáscsökkenése nem homogén, leírják az arousal struktúrák, a thalamus, valamint az *AMH*-hoz tartozó középvonali struktúrák, frontális, parietalis, ezenkívül még a temporális és az occipitalis lebeny aktivitáscsökkenését. Nem írtak le aktivitásnövekedést okozó területet³⁴⁻³⁸. Az anesztézia okozta tudatvesztést kísérő agyi aktivitásváltozások eredetére következtethetünk *Velly* és munkatársai kísérletéből. Huszonöt Parkinson-kóros beteg agyába elhelyezett mélyagyi stimulátor elektróda segítségével igazolták, hogy a sevofluran és a propofol is elsődlegesen a kéreg elektromos tevékenységét változtatja meg, a sub-

corticalis elektrogenézis csak később, és sokkal kisebb mértékben változik³⁹.

Az alvás és az anesztézia neuralis korrelációjának az összehasonlítása

Murphy és munkatársai (2011) high density EEG és forrásmodellezés segítségével kimutatták, hogy a propofolanesztézia hatására kialakult *tudatvesztés pillanatában* megjelennek a sebészi narkózisra jellemző δ - (0,5–4 Hz) és a >1 Hz frekvenciájú lassú hullámok. Összehasonlítva a propofol által előidézett EEG-változásokat a természetes alvás NREM-fázisának a jellegzetességeivel, azt találta, hogy a lassú hullámok nagyon hasonlítanak a NREM-ben megfigyeltekhez. A lassú hullám az anterior cingularis kéregtől a posterior cingularis kéreg felé tart a spontán alváshoz hasonlóan. Bár a hasonlóság jelentős, megfigyelhetünk néhány különbséget. A propofol által kiváltott lassú hullámok forrását modellezve, az eredetüül szolgáló hely a NREM-alváséhoz képest, ahol bal frontális kiindulópontot láthatunk, diffúzabb. A frontális forrás mellett kiindulópontok figyelhetők meg több posterior területen is, például a posterior temporalis és occipitalis kéregben, ráadásul nem látunk féltékék közötti differenciát. Ez nagy valószínűséggel jelezheti, hogy a propofol kötőhelyéül szolgáló GABA-receptorok az agyban szétszóródva találhatók, és nem feltétlenül azonosak az alvást szabályozó mediátorok hatáspontjával⁴⁰. Nemcsak az agy aktivitási szintje, de az *AMH* konnektivitása is nagymértékben befolyásolt az anesztézia során. *Boveroux* és munkatársai emberben propofolnarkózis kivitelezése után fMRI segítségével – a spontán BOLD-fluktuációt felhasználva – feltérképezték néhány jól definiálható hálózat konnektivitási mintázatát ébren és mély narkózis alatt. A propofolnarkózis mélyreható funkcionális konnektivitásváltozásokat hoz létre az agyon belül, amelynek elsődleges célpontja a frontoparietalis hálózat, amely tartalmazza az agy alapműködési és a kivitelezéskontroll-hálózatot. A propofolnarkózis egyenlő módon csökkenti a frontoparietalis hálózat mindkét tagjának a hálózaton belüli és a velük kapcsolatban lévő területekkel való kapcsolatát. Konnektivitáscsökkenést találtak a posterior cingularis kéreg és a két szomszédos régiója között az *AMH*-ban. Ébren az *AMH*-rész konnektivitása pozitívan korrelál a thalamussal, mély narkózisban viszont negatív korreláció figyelhető meg. Éber tudatos állapotban a frontoparietalis hálózat két tagjának a konnektivitása között negatív korreláció mutatkozik, amelynek mértéke mély narkózis alatt csökken. A reziduális

konnektivitás mély narkózis alatt is megőrzött marad két hálózaton belül és a hálózatok között is. A vizuális és az auditoros kéreg konnektivitása mély narkózisban is megőrződött, a thalamocorticalis kapcsolatai is változatlanok. Az agy működés-változása jobban visszatükrözi a magasabban kapcsolt asszociációs áréak funkcionális gyengülését, mint a kevésbé centralizált kapcsolatú szenzoros áréakét^{11, 41}.

AZ AGY ALAPMŰKÖDÉSI HÁLÓZATÁN BELÜLI KOHERENCIAVÁLTOZÁS SEVORANANESZTÉZIA HATÁSÁRA

Az agy alapműködési hálózati tagjainak a konnektivitását mérték fMRI-adatokat felhasználva *Deshpande* és munkatársai (2009) nyugalomban, mély (2% kilégzési érték) és felületes (1% kilégzésvégi érték) sevorananesztézia alkalmazása után. A sevorananesztézia csökkenti az agyi lokális konnektivitást. A mély narkózist követően a felületesessé váló anesztézia során az átlag integrált lokális koherencia növekedett. A helyi konnektivitás felületes narkózisban a mély narkózishoz képest helyreáll az anterior, a posterior cingularis és a parietalis kéregben, de kifejezetten szétrombolt a prefrontális régiókban⁴².

A narkózis megzavarja az agy időbeli architektúráját, fő célpontja a frontoparietalis hálózat. Konnektivitási változásokat hoz létre az *AMH*-n belül, valamint az *AMH*, és a vele kapcsolatban álló hálózatok között^{11, 42}. Alvás és anesztézia során bekövetkező tudatvesztéskor a thalamocorticalis körök bifázisos üzemmódra váltanak, aminek a jele a skalp-EEG-n a lassú és a δ -hullám. A modern funkcionális idegrendszert ábrázoló technikák segítségével kimutatták, hogy az „üzemmódváltás” az agy alapműködési hálózatának területéről indul, bár amíg az alvás esetében ez viszonylag jól körülményezhető, narkózis során a bal frontális területekhez köthető, narkózis során a generátorhely diffúzabb, posterior területek is alkotják és nincs oldaldominancia⁴⁰. Valószínűsíthető, hogy a thalamocorticalis neuronkörök bifázisos „üzemmódját” jelző lassú oszcilláció időbeli dinamikája nem teszi lehetővé a tudatos észleléshez szükséges kommunikációt az agyi hálózatok között. A kognitív unbinding következtében az objektumok percepciója során a részinformációk nem kötődnek egységes tartalommal. A külvilágból és a testből származó ingerek nem kötődnek a releváns memórianyomokkal, ezáltal nem alakulhat ki egységes tudattartalom¹¹. Ennek következtében a monitorozási funkció csökken, nincs az ingereknek megfelelő tudatosan kontrollált viselkedéstervezés, kivitelezés és szemantikus memóriarögzülés sem alvás, illetve a narkózis alatti eseményekre vonatkozóan⁶.

Megbeszélés

A tudat egyedül az emberre jellemző sajátosság. Tudatában vagyunk belső és külső környezetünknek, amelynek révén az észlelt események, gondolatok, érzelmek, emlékek az aktuális tudatban reprezentációt nyernek. A monitorizálás mellett a tudat magában foglalja a kontrollt, magatartásunk, kognitív aktivitásunk, cselekedeteink megtervezését, irányítását a külső és belső ingerfeltételeknek megfelelően, és lehetővé teszi, hogy mentális állapotunkat mások felé is kommunikálni tudjuk^{2, 3}. Két szembenálló nézet van arra vonatkozólag, hogy milyen módon vesz részt az idegrendszer a tudat kialakításában. A holisztikus megközelítés szerint az agy minden neuronja együttesen alkotja a tudat neuralis hátterét. Ezzel szemben a neuronalis specificitás megközelítés azt állítja, hogy egy specifikus neuronalis sejtcsoport által létrehozott komplex formáció működése hozható kapcsolatba a tudat kialakulásával. Az utóbbi évek idegtudományi kutatási eredményei felvetik, hogy az agy alapműködési hálózata, amelyet *Raichle* és munkatársai 2001-ben default mode networknek neveztek el, lehetne a tudat neuralis bázisa. Az *AMH*-t alkotó középilonali agyi területek a praecuneus, a posterior cingularis kéreg és a medialis prefrontális kéreg⁹. *Boveroux* és munkatársai a superior frontális sulcust, a temporoparietalis junctiót és a parahippocampalis kérgét is az *AMH*-hoz sorolták¹¹. Az *AMH* többszörös és reciprok összeköttetésekkel rendelkező, kiterjedt corticalis és subcorticalis struktúrából álló hálózat, amelyek nem a külső ingerek direkt, hanem inkább a magasan integrált asszociatív információk finom feldolgozásában vesznek részt. Szerepük lehet az érzelmi, vegetatív szabályozásban és az ingerfeltételeknek megfelelő válasz szervezésében. *Fransson* és *Marrelec* (2008) konnektivitási vizsgálata szerint az *AMH*-n belül a praecuneus és a posterior cingularis kéreg feltételezhetőleg a központi csomópont²². A tudat önmagában nem létezik, a self tulajdonképpen a tudat tárgya. Az utóbbi időkben a kutatók az idegábrázolási technikákat hívták segítségül a self neuralis korrelációjának kutatására. Azt tapasztalták, hogy az agykéreg középilonali struktúrái valamennyi, a selffel kapcsolatos kísérleti helyzetben (verbális, térbeli, emocionális, arcfelismerési feladatokban) aktiválódtak, megfelelnek a *Raichle* és kollégái által 2001-ben leírt *AMH*-nak. Ugyanakkor a selffel össze nem függő feladatok során a középilonali struktúrák aktivitása csökken¹⁵. Tudat nem létezhet memória nélkül. A múlt felidézése és a jövő előrevetítése nélkülözhetetlen a döntéshozatalban, a jutalomvezérelt viselkedésben. A memóriafolyamatokért felelős memóriahálózat

nagymértékű átfedést mutat az agy alaplítműködési hálózatával¹⁷. A neurológusok leírtak néhány olyan betegséget, amelynek a lényege a self-self, vagy self és mások közötti kapcsolat zavara. A *deluzív tévidentifikációs és reduplikációs esetek anatómiai analízise során* azt találták, hogy az *AMH*-nak közel megfelelő területeken a frontális lebeny sérülése, a temporalis lebeny, valamint a parietalis lebeny károsodása figyelhető meg, dominánsan a jobb oldalon. Klinikai megfigyelések²⁸ alátámasztják a funkcionális idegábrázolási technikával szerzett tapasztalatokat²³. Bár az *AMH* funkcionális jelentősége vitatott, de felvetődik, hogy a hálózat a tudat funkcionális bázisa lehet. Égető kérdés maradt, vajon a tudat létezik-e az *AMH* nélkül is? *Vanhaudenhuyse* és munkatársai (2010) vizsgálatai azt mutatják, hogy a súlyos agysérült betegek esetében az *AMH* tagjainak a konnektivitása csökkent, mégpedig a tudatzavar értékének megfelelő arányban, de nem lineárisan. Az analízis szerint a tudat-

tosság és a konnektivitás szintje közötti vizsgálatban a legnagyobb jelentőségű hálózati alkotórész a praecuneus és posterior cingularis kéreg. Szoros a kapcsolat a tudatosság szintje és a praecuneus aktivitás között^{10, 24}. Az *AMH* aktivitása és a tagjainak a konnektivitása tudattalan állapotokban, mint NREM-, REM-alvás, anesztézia alatt is csökken^{11, 24, 28}. Az eredmények azt mutatják, hogy a normál éber tudat feltétele az agy alaplítműködési hálózatának az aktivitása, tagjainak egymással és a partnerterületekkel való koherens működése. Az *AMH* működésének, szerepének, és az ezzel ellentétes helyzet működéskiesésének a vizsgálata egy irányba mutat. Az agy alaplítműködési hálózata a tudat neuralis korrelációja lehet. A tudat kialakulásakor az *AMH* konvergencia alapján történő kognitív kötés helyének tekinthető. A jövő kutatásainak lesz a feladata annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy a hálózat működése az előidézője, vagy csupán kísérője a humán tudat kialakulásának.

IRODALOM

1. von der Malsburg C. The correlation theory of brain function. Berlin: Springer; 1994.
2. Varga K. Tudatzavarok és megváltozott tudatállapotok. Budapest: Medicina Kiadó; 2008:41963.
3. Bányai É, Varga K. A tudat kérdésköre a pszichológiában. Budapest: HEFOP; 2006.
4. Negrao B, Viljoen M. Neural correlates of consciousness. African Journal of Psychiatry 2009;(4):265-9.
5. Mashour GA. Integrating the science of consciousness and anesthesia. Anesthesia & Analgesia 2006;103(4):975-82.
6. Mashour GA. Cognitive unbinding in sleep and anesthesia. Science 2005;310(5755):1768-1769; author reply 1768-9.
7. Boly M, Phillips C, Baeteau E, et al. Consciousness and cerebral baseline activity fluctuations. Human Brain Mapping 2008;29(7):868-74.
8. Vincent JL, Patel GH, Fox MD, et al. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. Nature 2007;447(7140):83-6.
9. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. Proceedings of the National Academy of Sciences 2001;98(2):676-82.
10. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. Neuroimage 2007; 37(4):1083-90.
11. Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno M-Al, et al. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during Propofol-induced loss of consciousness. Anesthesiology 2010;113(5):1038-53.
12. Price JL. Definition of the Orbital Cortex in Relation to Specific Connections with Limbic and Visceral Structures and Other Cortical Regions. Annals of the New York Academy of Sciences 2007;1121(1):54-71.
13. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. Brain 2006;129(3):564-83.
14. Brent A. Cingulate neurobiology and disease. Oxford University Press ed; 2009.
15. Northoff G, Heinzel A, de Greck M, et al. Self-referential processing in our brain – A meta-analysis of imaging studies on the self. Neuroimage 2006;31(1):440-57.
16. Wicker B, Ruby P, Royet J-P, Fonlupt P. A relation between rest and the self in the brain? Brain Research Reviews 2003;43(2):224-30.
17. Burianova H, McIntosh AR, Grady CL. A common functional brain network for autobiographical, episodic, and semantic memory retrieval. Neuroimage 2010;49(1):865-74.
18. Temple CM, Richardson P. Developmental amnesia: a new pattern of dissociation with intact episodic memory. Neuropsychologia 2004;42(6):764-81.
19. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, et al. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. Science 1997;277(5324):376-80.
20. Hodges JR, Miller B. The classification, genetics and neuropathology of frontotemporal dementia. Introduction to the special topic papers: Part I. Neurocase 2001;7(1):31-5.
21. Green JJ, Doesburg SM, Ward LM, McDonald JJ. Electrical neuroimaging of voluntary audiospatial attention: evidence for a supramodal attention control network. The Journal of Neuroscience 2011;31(10):3560-4.
22. Fransson P, Marrelec G. The praecuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. Neuroimage 2008;42(3):1178-84.
23. Feinberg TE, Keenan JP. Where in the brain is the self? Consciousness and Cognition 2005;14(4):661-78.
24. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ-F, et al.

- Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010;133(1):161-71.
25. Dang-Vu TT, Schabus M, Desseilles M, et al. Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105(39):15160-5.
 26. Nofzinger E. Neuroimaging of sleep and sleep disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2006;6(2):149-55.
 27. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *Journal of Sleep Research* 2000;9(3):207-31.
 28. Horovitz SG, Braun AR, Carr WS, et al. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009;106(27):11376-81.
 29. Steriade M, Timofeev I, Grenier F. Natural Waking and Sleep States: A view from inside neocortical neurons. *Journal of Neurophysiology* 2001;85(5):1969-85.
 30. Massimini M, Huber R, Ferrarelli F, Hill S, Tononi G. The sleep slow oscillation as a traveling wave. *The Journal of Neuroscience* 2004;24(31):6862-70.
 31. Riedner BA, Hulse BK, MM, Ferrarelli F, Tononi G. Temporal dynamics of cortical sources underlying spontaneous and peripherally evoked slow waves. *Progress in Brain Research* 2011(193):201-18.
 32. Dang-Vu TT, Desseilles M, Petit D, et al. Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep Medicine* 2007;8(4):349-72.
 33. Mashour GA, Forman SA, Campagna JA. Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005;19(3):349-64.
 34. Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, et al. Cerebral metabolism during Propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 1995;82(2):393-403.
 35. Zhang H, Wang W, Zhao Z, et al. The action sites of Propofol in the normal human brain revealed by functional magnetic resonance imaging. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology* 2010;293(12):1985-90.
 36. Fiset P, Plourde G, Backman SB, Steven L. Brain imaging in research on anesthetic mechanisms: studies with propofol. *Progress in Brain Research: Elsevier* 2005;245-250:598.
 37. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a Unified Theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Consciousness and Cognition* 2000;9(3):370-86.
 38. Alkire MT. Probing the mind: anesthesia and neuroimaging. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2008;84(1):149-52.
 39. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology* 2007;107(2):202-12.
 40. Murphy M, Bruno MA, Riedner BA, et al. Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study. *Sleep* 2011;34(3):283-91.
 41. Boveroux P, Bonhomme V, Boly M, et al. Brain function in physiologically, pharmacologically, and pathologically altered states of consciousness. *International Anesthesiology Clinics* 2008;46(3):131-46.
 42. Deshpande G, Kerssens C, Sebel PS, Hu X. Altered local coherence in the default mode network due to Sevoflurane anesthesia. *Brain Research* 2009;1318:110-21.

MULTIPLE DISRUPTION OF THE BODY REPRESENTATION IN NEGLECT

Zita SNAGY^{1, 2, 3}, Anna VERSEGI³, Anna VKOMLÓSI¹, Balázs RÁKÓCZI³, Erzsébet BOROS³

¹Institute of Psychology, Eötvös Loránd University, Budapest

²PhD School of Psychology, Eötvös Loránd University, Budapest

³National Institute for Medical Rehabilitation, Budapest

A TEST LEKÉPZŐDÉSÉNEK TÖBBSZÖRÖS KÁROSODÁSA NEGLECT SZINDRÓMÁBAN

SNagy Z; Verseghe A; VKomlósi A, PhD; Rákóczi B; Boros E, MD

Ideggyogy Sz 2014;67(1-2):31-42.

Background and purpose – Neglect related to the body has many symptoms. We suggest that the various symptoms might be associated with the injuries of different cognitive functions referring to the body, which are caused by lesions of different brain areas. Therefore we investigated the injuries of two functions in a group of patients with neglect (N=10) contrary to patients without neglect (N=10) and healthy controls (N=10). These functions are: perception of body location in external space and the perception of body shape.

Methods – We applied a novel method (Body Portraying Method), which is suitable for measuring subjective perception of both body location and body shape.

Results – 1. Patients with left neglect perceived their bodies with a significant right shift compared to their real body position. In contrast to this, patients without neglect and healthy controls tended to shift the subjective location of their body to the left. 2. Patients with neglect perceived the shape of their bodies significantly more distorted than both patients without neglect and healthy controls. 3. In case of eight patients with neglect, the symptom of shifted body location to the right and the symptom of body shape distortion appeared together. However, injuries of these two functions dissociated in case of two neglect patients.

Conclusions – Both the perception of body location in external space and the perception of body shape might become distorted in neglect. Furthermore, the dissociation of these symptoms supports our suggestion, that they might be associated with the injuries of different functions referring to the body. This result has practical issues as well. At the end of the study we discuss the necessity of appropriate tailored physiotherapy (fitted to the injured function) in the rehabilitation of patients with neglect.

Keywords: brain injury, neglect, body representation, tailored physiotherapy

Háttér és cél – A testre vonatkozó neglectnek sokféle tünete ismert. Tanulmányunkban feltételezzük, hogy a különböző tünetek mögött más-más testhez kapcsolódó funkció és ezzel együtt más és más agyi terület károsodása állhat. Ennek feltárásához két funkció károsodását vizsgáltuk neglecttel küzdő betegeknél (n=10), összehasonlítva egészséges személyekkel (n=10) és neglectes tüneteket nem mutató betegeknél (n=10). A kérdéses funkciók: a test térbeli helyzetének megítélése és a testforma észlelése.

Módszer – A test leképződésének vizsgálatára új módszert használtunk: a testábrázolás módszerét, amely alkalmas az említett két testi funkció együttes mérésére.

Eredmények – 1. Bal oldali neglectes betegek testük térbeli helyzetét szignifikánsan jobbra tolódva érzelték a valós testhelyzetükhöz képest. Ezzel szemben a neglectes tüneteket nem mutató betegek, valamint az egészséges kontroll-személyek hajlamosak voltak eltolni testük érzelt helyzetét. 2. A neglectes betegek testük formáját szignifikánsan torzultabbnak érzelték, mint az egészséges kontroll-személyek és a neglectes tüneteket nem mutató betegek. 3. Nyolc neglectes beteg esetében a test szubjektív jobbra tolódása és a testforma torzult észlelése együtt jelentkezett, viszont a két funkció sérülése disszociált két neglectes beteg esetében.

Következtetések – Vizsgálatunk egyrészt igazolta, hogy a test térbeli helyzetének megítélése és a testforma észlelése károsodik neglect esetén. Másrészt a két tünet disszociációja megerősíti, hogy feltételezhetően ez a két tünet két különböző funkció károsodásához köthető. Az eredményeknek gyakorlati következményei is vannak. Tanulmányunk végén tárgyaljuk az egyedi – károsodáshoz illesztett – terápiás stratégiák szükségességét a neglectes betegek mozgásrehabilitációjában.

Kulcsszavak: agykárosodás, neglect, testreprezentáció, egyedi mozgásterápia

Correspondent: Zita SNAGY, Eötvös Loránd University, Institute of Psychology;
1064 Budapest, Izabella u. 46. Phone: (36-1) 461-2600 (5622 extension) fax: (36-1) 461-2695;
e-mail: s.nagy.zita@ppk.elte.hu

Érkezett: 2012. december 10. Elfogadva: 2013. január 11.

www.elitmed.hu

Both neglect syndrome and the neural representation of the body are complex phenomena. For a review see *Verseghi* and *SNagy*¹ and *Longo*, *Azanón* and *Haggard*². Unilateral neglect is defined as a “failure to report, respond, or orient to novel or meaningful stimuli presented to the side opposite the brain lesion when this failure cannot be attributed to either sensory or motor defects”³ (p. 268). It may affect personal space (own body), as well as extrapersonal space (as several different words are used in the literature for indicating different portions of the space, in this paper – according to *Guariglia* and *Antonucci*⁴ – we will indicate the subject’s body as personal space and both reaching space (peripersonal space) and far space as extrapersonal space). Both neuropsychological studies^{4, 5} and lesion analysis⁶ supports the dissociation between these two aspects of neglect. Although it is also known, that neglect related to the body is more often associated with, than double-dissociated from extrapersonal neglect^{6, 7}. In this paper we focus on neglect associated with personal space.

There are various symptoms of neglect associated with body. The most obvious one is when patients are completely non-conscious of the contralesional half of their bodies. For instance, they do not take care of it, do not dress the concerned limbs, lay or sit on their hands, or hurt the contralesional side of their bodies without noticing. This phenomenon is called personal neglect syndrome^{7, 8}. However, there is another specific form of neglect related to the body, which is known in the current literature as somatosensory neglect. Symptoms of somatosensory neglect are⁹:

1. Ignoring of tactile stimulation (i.e. touch) or painful stimuli (cold/hot stimuli, jammed fingers in wheel or spokes of the wheelchair) on the contralesional body half including tactile extinction as well.
2. Mislocalization of tactile stimuli on the contralesional side of the body (e.g. allochiria, alloesthesia).
3. Subjective shift of own body-midline (i.e. position of the spine) to the ipsilesional side.

Personal and somatosensory neglect are not entirely equivalents of each other, but there is a significant overlap between them. They both refer to the personal space and include disregards of sensory information. Personal neglect, however, does not only have sensory components but also motor symptoms as well, whereas somatosensory neglect refers to sensory disregard as well as to spatial mislocalization of stimulation on body surface. Another telling argument for the strong connection between these two aspects of neglect is that both of them can be considered a disorder of body representation.

There is a widespread agreement that there are multiple mental representations of the body in the brain^{2, 10-14}. Many attempts have been made to create a taxonomy of different types of body representation. For a review, see *de Vignemont*¹⁵. There is one aspect on which almost all taxonomies seem to agree, that various body representations might represent different functions associated with the body (e.g. perception of body shape, perception of body surface, guidance of actions). We suggest that the aforementioned symptoms of personal and somatosensory neglect can be understood as disruptions of different functions. In **Table 1**, we present some functions related to the body that might be injured in neglect associated with personal space.

Accordingly, assuming that neglect associated with the body can be considered a body representation disorder, in this paper we examined the body representations of patients with neglect. In contrast to previous studies – that usually focused on examining representations of the hand^{8, 21} – we examined the representation of the entire upper body, since the perception of the trunk in external space might be a key element in the process of relearning walking, and hereby its injury might significantly influence the process of rehabilitation.

We applied a novel method (Body Portraying Method) to measure the subjective perception of the body^{22, 23}. This task is nonverbal, because it was designed to evaluate the perception of the own body over what one thinks about his body. The basic idea of the tool is that a person – based on his own perception – has to portray his own body by a few typical body spots. Different body parts of the subjects are touched by the experimenter, and the participants need to point with their fingers the locations of the equivalents of the touched body spots on a paper hanging front of them.

In this paper first we investigated the extent of an overall disruption of body representation in neglect. However, a general body representation disturbance may have many underlying reasons. It may arise, for instance, from a subjective shift of body location in the horizontal and/or in the vertical dimension, as well as from the disruption of perceived body shape.

Body Portraying Method is a suitable task to investigate how people perceive the location of their body and body parts in the external space. Results of studies conducted among people with hemispatial neglect show that patients with left neglect locate the midline of their trunks with a right shift¹⁸. Additionally, other studies indicate, that when patients with neglect evaluate a subjective straight ahead orientation, a horizontal shift to the

Table 1. Functions injured in neglect associated with body

Neglect specific symptoms	Injured functions related to the body
1a. Ignoring stimulations on the contralesional body half ^{4, 9} 1b. Tactile extinction: being unaware of tactile stimuli on contralesional body surface during bilateral simultaneous stimulation, although the sensation of tactile stimuli remains intact on both halves of the body ¹⁶	1. The processing of somatosensation ²
2a. Allochiria: mislocation of sensory stimuli to the corresponding opposite half of the body or space ¹⁷ 2b. Alloesthesia: displacement of stimuli to a different point on the same extremity ¹⁷	2. The localization of stimuli on the body surface ¹⁰
3a. Subjective shift of own body-midline to the ipsilesional side in external space ¹⁸ 3b. A horizontal shift to the ipsilesional side in straight ahead orientation ¹⁹	3. Perception of body location and body orientation ¹⁰
4. Motor neglect: the existence of spontaneous non-utilisation or underutilisation of the limbs on contralesional side of the body, although muscular strength, reflexes or sensibility remain intact ²⁰	4. Guidance of action ^{13, 14}
5. Non-consciousness of the contralesional half of the own body ⁷ 6. Difficulties in drawing a person or in reconstructing body using pre-cut puzzle pieces ⁴	5. Consciousness of own body ^{2, 10} 6. Semantic knowledge about arrangement of body parts ²

ipsilesional side appears¹⁹. One explanation for these findings is the “hemispacial hypothesis” suggested by *Heilman, Bowers and Watson*¹⁸. According to this, the right hemisphere is responsible for intention into left hemispace and the left hemisphere is responsible for intention into right hemispace. If both hemispheres are intact, the system is balanced. Whereas, when only one hemisphere is damaged, the other half of the brain remains unopposed, thus the subjective straight ahead orientation deviates into the ipsilesional hemispace. *Ferber and Karnath* note, that the online visual perception normally interacts with the representation of hemispace in the perception of straight ahead orientation¹⁹. That means that both the parietal lobe (which is responsible for the integration of various inputs that are involved in neural representation of space) and the occipital cortex (which is responsible for the primary neural processing of visual perception) are involved in evaluating the body orientation in the horizontal dimension. *Ferber and Karnath* investigated subjective straight ahead orientation in both cases of patients with left hemispacial neglect (a disturbance of spatial representation) and patients with left hemianopia (a disturbance of visual perception)¹⁹. They found that injury of the parietal cortex, causing neglect, might cause an ipsilesional shift of straight ahead orientation. Whereas the lesions of occipital cortex, causing primary visual field defect, lead to a contralesional deviation of straight ahead orientation. Thus, the aforementioned hemispacial hypothesis seems to be apply

only to the functioning of the parietal cortex. Authors do not discuss the possible mechanism underlying contralesional shift of subjective straight ahead orientation in the case of homonymous hemianopia.

In this paper we put special emphasis on examining the horizontal shift of the body location in external space in the case of patients with neglect. To eliminate the influence of visual field defect on body portraying, the task was carried out blindfolded, thus the participants can only rely on pure somatosensory information during the portrayal. (Originally the Body Portraying Method consists of two settings: first it has to be carried out blindfolded, then with eyes open. In this study we present the results of the blindfolded setting.) Thus, we can expect a horizontal shift in body portraying toward the ipsilesional (right) side. In contrast to previous studies, which focused on the shift of body midline, we examine the direction of the shift of the body contour as well. The reason for this is that the body has not only axis but also latitude. We suppose that perception of body boundaries might differ from the perception of body axis.

The Body Portraying Method also enables the investigation of perception of body shape as well. However, this function is poorly investigated in association with neglect. Multilevel representations of body shape are distinguished in the scientific literature². There might be a (1) non-conscious, somatosensory, (2) a more-conscious visual-somatosensory and (3) an abstract, semantic level

Table 2. Description of the tasks used in this study for measuring extrapersonal neglect and the possible symptoms of extrapersonal neglect related to each task

Name of the task	Description of the task	Possible symptoms of extrapersonal neglect related to the given task
Bells test ²⁵	Patients need to find 35 figures of a bell among distracting items.	Centre of Cancellation (CoC) indicates the centre of mass for all the detected items. This measure is sensitive to both the number of omissions and the location of these omissions. CoC scores higher than 0.09 in the Bells Test were regarded as an indication of extrapersonal neglect behaviour (for the calculation we used the procedure and software by Rorden and Karnath ²⁶ ; www.mricro.com/cancel/)
Line bisection task	Patients were asked to mark the midpoint of twelve horizontal lines of varying length (2, 4, 6, 8 cm long lines on one page, each length are represented with three lines).	One symptom of neglect was the omission of any lines on the left side of the paper. Another variable of the neglect was the mean of the signed values of the distances between the real midpoints and the marks made by the subjects (mm; negative sign meant left shift, positive sign meant right shift). A cut-off score of shift of 17 mm was used, because none of 57 healthy persons made an error greater than 17 mm (Verseggi, unpublished data).
Clock-drawing task	Patients were asked to draw from memory a large clock face with all the numbers.	According to Baily, Riddoch and Crome the hallmark of neglect was an incomplete drawing with more numbers on the one side than the other (even though a whole circle may have been drawn) ²⁸ .
Verseggi Spatial Complex Figure Test ²⁷	Patients were instructed to copy a drawing of a complex figure. A few minutes after the copying task, they were asked to draw the figure from memory.	Symptom of neglect was the omission of any elements on the left side of the figure during copying the Spatial Complex Figure.

of body shape representation in the brain. Guariglia and Antonucci⁴ showed in their case study, that the conscious, semantic knowledge about body shape might disrupt in personal neglect. In this study we investigate whether the “knowledge” about the shape of the own body is also distorted on a somatosensory level in the case of patients with neglect.

Earlier we mentioned our suggestion that various symptoms of neglect related to the body might be associated with disruptions of different functions linked to the body. Some studies suggest that the two body representations investigated in this paper might be represented separately in the brain^{2, 24}. Thus, we can expect to find dissociation – even double dissociation – between the disruption of evaluated body location and distortion of perceived body shape.

As we mentioned before, the neglect related to the body is often associated with extrapersonal neglect. Thus, in this study we examined the body representations of patients with extrapersonal neglect, compared to the body representations of both patients without extrapersonal neglect and healthy controls.

Material and methods

PARTICIPANTS

Twenty right-handed patients with subacute brain injury (mean time since brain injury: 87.11 days) and ten right-handed healthy control subjects participated in the study. Ten patients had right hemisphere lesions with left extrapersonal neglect (PN+), ten patients had left hemisphere lesions without extrapersonal neglect (PN–). None of the subjects had haemianesthesia nor atognosia (patients had no difficulties in localizing single tactile stimuli on both side of body surface). We assessed the presence of extrapersonal neglect by the Bells test^{25, 26}, by a line bisection task, by clock-drawing task and by the Verseggi Spatial Complex Figure test²⁷. Patients were diagnosed with extrapersonal neglect if they showed symptoms of neglect in at least two of the above mentioned tasks. The description of these tasks and the possible symptoms of extrapersonal neglect related to each task are presented in **Table 2**.

Demographic and clinical data are provided in **Table 3**. As illustrated in this table, the groups of

Table 3. Demographic and clinical data for patients with right hemisphere lesions and neglect (PN+), left hemisphere lesions without neglect (PN-) and healthy controls

		PN+ (N=10)	PN- (N=10)	Controls (N=10)	Statistics
Age	Mean	57.5 (SD=16.59)	58.9 (SD=20.12)	58.7 (SD=4.17)	$F(2,18.253)=0.025^*$ $p=0.976$
Sex	Female	5	6	5	$\chi^2=0.268$ $p=0.875$
	Male	5	4	5	
Type of brain injury	Stroke	8	8	-	$\chi^2=0.000$ $p=1$
	Traumatic	2	2	-	
Post-injury period	Mean (days)	87.75 (SD=48.7)	86.6 (SD=57.93)	-	$t(16)=0.045$ $p=0.965$

* Brown-Forsythe one-way variance analysis, because variance homogeneity is violated.
SD = standard deviation

patients and healthy controls were comparable with respect to age and sex. Statistically, patients with neglect and patients without neglect were comparable with regard to type of brain injury and post-injury period.

EXAMINATION OF BODY REPRESENTATION

Body representation was assessed by a tool (Body Portraying Method) created by two of the present authors (*Anna Verseggi* and *Zita SNagy*)^{22, 23}. The basic idea of the tool is that the shape of the body can be represented by a few typical spots (top of the head, neck, shoulder, armpit, waist, elbow and several spots along the spine) and we can observe how patients portray their bodies using these spots (**Figure 1**).

PROCEDURE

Subjects were seated blindfolded in front of a large sheet of paper (1m × 1.2m) hanging on a wall. They received the following instructions: “Imagine that you are sitting in front of a mirror. I will touch a few spots on your body. As if you were seeing yourself in that mirror, please point out on the paper where these touched spots would be in the mirror.” Then the experimenter, standing behind the participants, touched in a strict order the different spots on their bodies (**Figure 1**). The participants had to point with their fingers on the paper the locations of the equivalents of the touched body spots. The experimenter marked these spots and its numbers with a pen. At the end of the portrayal, we asked them to remain still in the same body position, and we recorded the real position (the perpendicular projections of the touched spots) of the body on the paper.

We used a transparent graph paper (1m × 1.2m) to read the coordinates of the portrayed spots (the

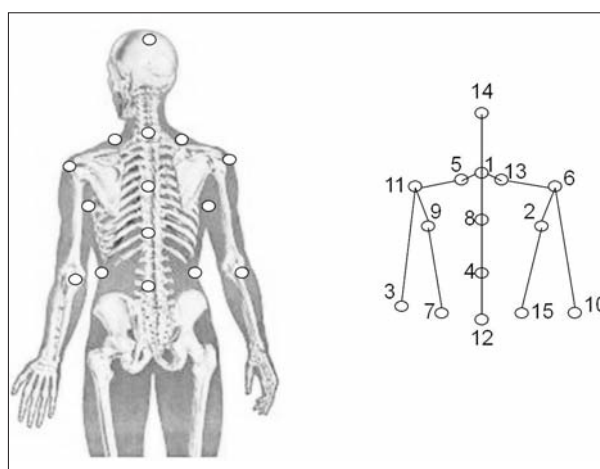


Figure 1. Schematic portrayal of the body using typical points. Numbers next to the body spots represent the sequence of portrayal

co-ordinate axes were the left and the bottom edges of the paper), thus we were able to create the computerized portrayal with Microsoft Excel. In **Figure 2**, we show an example for a body portrayal of a healthy subject.

VARIABLES

For measuring an overall disruption of body representation we calculated a general variable: we took the mean of the distances (cm) between the portrayed and real positions of each spots of body contour (neck, shoulder, armpit and waist).

As a second step, we examined the subjective perception of body location in external space separately on both the x-axis and the y-axis. We made our calculations by computing the mean of the absolute values of the horizontal and vertical shifts (which is meant to be the distance (cm) between the

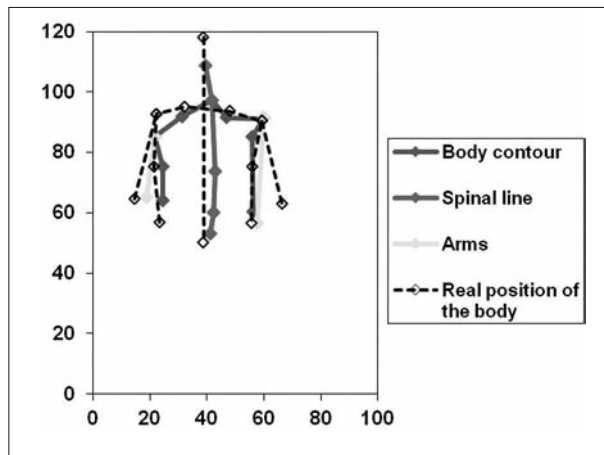


Figure 2. Example for a body portrayal of a healthy subject. The right side of the body portrayal represents the right half of the subject's body. Solid lines show the body portrayal created by the subject; broken lines show the real position and shape of the subject's body

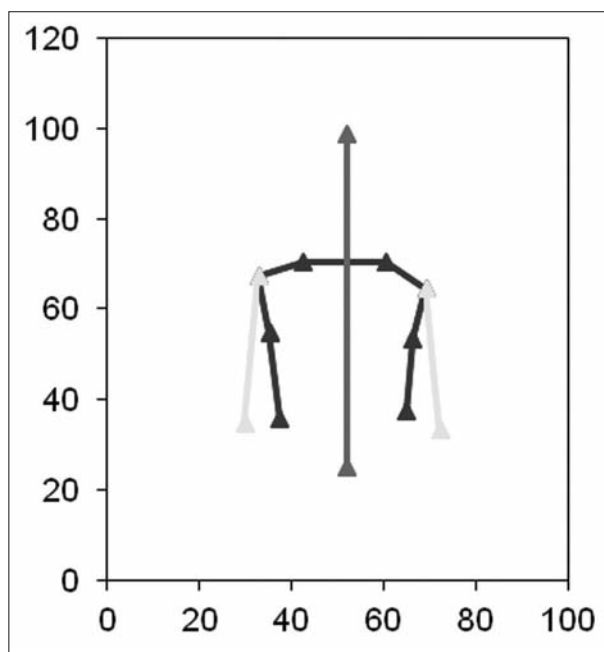


Figure 3. Illustration of a perfectly drawn upper body shape for the judges, who was asked to evaluate the shape of the body portrays on a seven-point Likert scale

portrayed and real positions of the body contour on both x-axis and y-axis).

As one of the symptoms of somatosensory neglect is the ipsilesional shift of perception of the body midline, we also investigated the direction of the subjective shift of body portrayal on the x-axis. We examined the direction of the shift of body midline (four spots along the spinal line and the spot of top of the head) as well as that of the body contour

(spots of neck, shoulder, armpit and waist). We calculated our variables by figuring the mean of the signed value of the horizontal shifts (which is meant to be the distance between the portrayed and real positions of the body contour and midline on x-axis). The sign of the mean shows the direction of the shift (negative sign towards left, positive sign towards right).

In the examination of the distortion of perceived body shape, ten independent judges evaluated on a seven-point Likert scale how closely the body portrayals resembled a human upper body. The real position of the body was not marked on portrayals, and the judges received an illustration of a perfectly drawn body shape (**Figure 3.**). We created a variable from the means of the scores given by the judges that represents the distortion of body shape (minimum score: 1 – perfectly portrayed body shape, maximum score: 7 – fully distorted body shape). In **Figure 4.** we show examples for the possible distortions of the variables.

Results

For the statistical analyses we used SPSS-15 (Statistical Package for Social Sciences) program. Assumption of normality was valid, but variance homogeneity was violated by all variables. Therefore we generally applied robust one-way analyses of variance with post hoc tests to evaluate group differences (Brown-Frosythe test and Games-Howell post hoc test), nonparametric Wilcoxon-tests to evaluate differences within groups, and one-sample t-test to analyze if the extent of the distortions are significantly bigger than zero.

GENERAL DISRUPTION OF BODY REPRESENTATION

Descriptive statistics of general disruption of body representation are presented in **Table 4.** Results of robust one-way ANOVA disclosed significant differences among groups ($F(2,27)=12.672$; $p=0.001$; $\eta^2=0.48$). Subsequent post hoc comparisons revealed that both of the patient groups showed significantly more distorted body portrayal than controls (PN+: $p=0.005$; PN–: $p=0.021$). Additionally, PN+ patients portrayed their body as significantly more disrupted than PN– patients ($p=0.031$). These results indicate that body representation disruption could occur after brain injury independently from the lateralization of the injury. However, the distortion of the body representation is significantly bigger in the group of patients with neglect than in the case of patients without neglect.

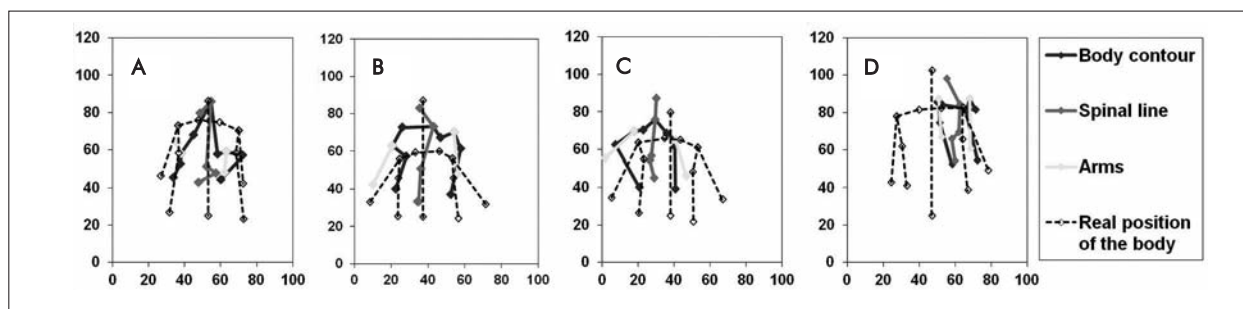


Figure 4. Examples for the possible distortions of the examined variables. Panel **A** shows a portrayal with distorted body shape. Panel **B** shows a portrayal with a shifted body location on y-axis. Panel **C** shows a body portrayal with shifted body location on x-axis to the left. Panel **D** shows a body portrayal with shifted body location on x-axis to the right. The right side of the body portrayal represents the right half of the subject's body. Solid lines show the body portrayal created by the subject; broken lines show the real position and shape of the subject's body

Table 4. Descriptive statistics of general disruption of body representation

	PN+ (N=10)	PN- (N=10)	Controls (N=10)
Mean (cm)	20.43	11.43	8.23
Standard deviation	9.12	2.61	2.17
CI 95%	13.91–26.96	9.57–13.30	6.68–9.78

CI: confidence interval for mean; PN+: patients with neglect; PN-: patients without neglect

Table 5. Extent of the shifts of body portrayal on x-axis and y-axis

		PN+ (N=10)	PN- (N=10)	Controls (N=10)
x-axis	Mean (cm)	10.40	5.43	4.59
	Standard deviation	5.38	2.2	2.03
	CI 95%	6.56–14.25	3.86–6.99	3.14–6.05
y-axis	Mean (cm)	14.91	8.66	5.75
	Standard deviation	9.97	3.24	1.62
	CI 95%	7.78–22.04	6.34–10.98	4.58–6.91

CI: confidence interval for mean; PN+: patients with neglect; PN-: patients without neglect

EXTENT OF THE SHIFTS OF BODY PORTRAYAL ON X-AXIS AND Y-AXIS

The extent of the shifts of body portrayal on x-axis and y-axis in every group are presented in **Table 5**. Results of a one-sample t-test showed that the extent of the horizontal shifts of body location were significantly bigger than zero in the case of both patients groups as well as in the case of healthy controls (PN+: $t(9)=6.117$; $p=0.000$; $d=1.93$; PN-: $t(9)=7.813$; $p=0.000$; $d=2.47$; Controls: $t(9)=7.152$; $p=0.000$; $d=2.26$). The extent of the vertical shifts of body location were also significantly bigger than zero in the case of all groups (PN+: $t(9)=4.728$; $p=0.001$; $d=1.5$; PN-: $t(9)=8.453$; $p=0.000$; $d=2.67$; Controls: $t(9)=11.185$; $p=0.000$; $d=3.55$). On the

other hand, results of a robust one-way ANOVA disclosed significant differences among groups considering the extent of the shift of body location in external space on both axis (on x-axis: $F(2, 27)=7.817$; $p=0.005$; $\eta^2=0.37$; on y-axis: $F(2, 27)=5.842$; $p=0.018$; $\eta^2=0.3$). Subsequent post hoc comparisons revealed that PN+ patients portrayed their body with a significantly larger shift on x-axis than both Controls ($p=0.02$) and PN- patients ($p=0.047$). In addition, the difference between PN- patients and Controls was non-significant ($p=0.658$). In contrast, on y-axis PN+ patients portrayed their trunk with a significantly bigger shift than Controls ($p=0.042$), but not than PN- patients ($p=0.189$). Furthermore PN- patients portrayed their trunk with a larger shift than Controls at

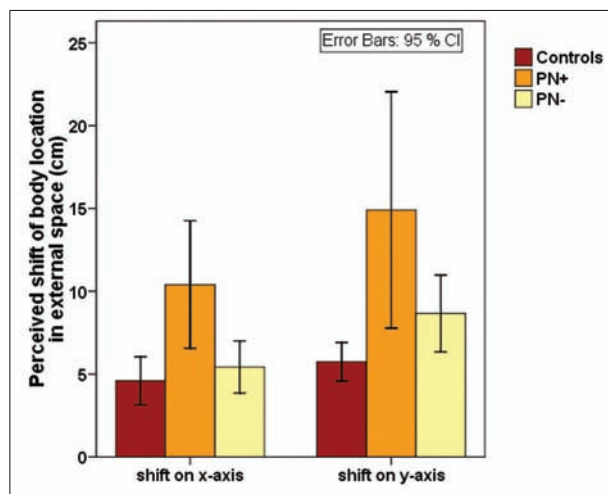


Figure 5. Differences between patient groups and controls considering the shift of perceived body location in external space on both axes. PN+ patients portrayed their body with a significantly larger shift on x-axis than both Controls ($p=0.02$) and PN- patients ($p=0.047$). In addition, the difference between PN- patients and Controls was non-significant ($p=0.658$). On y-axis PN+ patients portrayed their trunk with a significantly bigger shift than Controls ($p=0.042$), but not than PN- patients ($p=0.189$). In addition, PN- patients portrayed their trunk with larger shift than Controls at tendency level ($p=0.059$). (PN+: patients with neglect; PN-: patients without neglect)

tendency level ($p=0.059$). These results indicate that significant horizontal and vertical shifts of body location in external space might occur not only following brain injury, but also in the case of healthy person. However, patients following brain injuries perceive their bodies with a larger vertical shift than healthy controls (although the difference between patients without neglect and healthy controls showed only a tendency). In addition, patients with neglect – in contrast to patients without neglect – evaluate the location of their bodies also horizontally more shifted than healthy controls (**Figure 5**).

Table 6. Direction of the shift of body contour and spinal line on x-axis

		PN+ (N=10)	PN- (N=10)	Controls (N=10)
Spinal line	Mean (cm)	6.63	-1.85	-2.6
	Standard deviation	8.15	3.73	2.08
	CI 95%	0.79 – 12.46	-4.52 – -0.8	-4.09 – -1.11
Body contour	Mean (cm)	6.03	-3.16	-1.12
	Standard deviation	9.34	3.07	3.09
	CI 95%	-0.65 – 12.70	-5.36 – -0.97	-3.33 – 1.09

The sign of the mean shows the direction of the shift: negative sign towards left, positive sign towards right.
CI: confidence interval for mean; PN+: patients with neglect; PN-: patients without neglect

DIRECTION OF THE SHIFT OF BODY CONTOUR AND SPINAL LINE ON X-AXIS

Means and Standard deviations are presented in **Table 6**. As **Figure 6** illustrates, the difference between portrayal of body contour and spinal line was non-significant ($Z=-0.134$; $p=0.894$).

A One-sample t-test was done to analyze whether the shifts of the spinal line and the body contour were significantly bigger than zero. PN+ patients portrayed their spinal lines and their body contour with a shift to the right (spinal line: $t(9)=2.571$; $p=0.03$; $d=0.81$; body contour: $t(9)=2.041$; $p=0.072$; $d=0.65$). However, the shift of

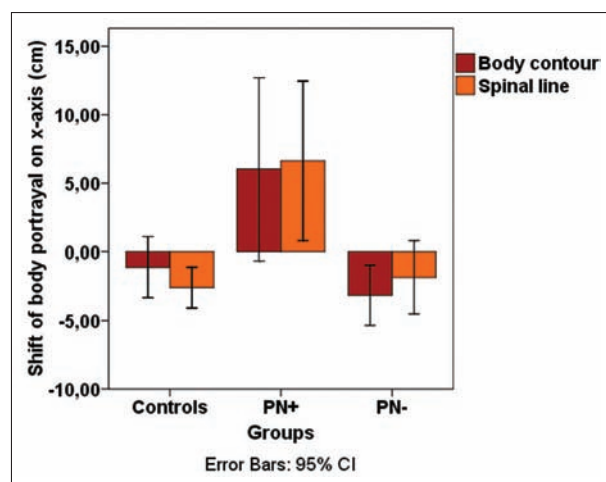


Figure 6. Differences between patient groups and controls considering the direction of the shift of perceived body location in external space on x-axis. PN+ patients portrayed their spinal lines ($p=0.03$) and their body contour ($p=0.072$) with a shift to the right. The shift of the spinal line in the case of PN- patients was non-significant ($p=0.148$), however, they portrayed their body contour with a significant shift to the left ($p=0.01$). Controls pointed their spinal lines with significant shifts to the left ($p=0.003$), in addition, the shift of the body contour was non-significant ($p=0.282$). Negative sign means shift towards left, positive sign means shift towards right. (PN+: patients with neglect; PN-: patients without neglect)

Table 7. Descriptive statistics of the scores of disruption of body shape given by the judges

	PN+ (N=10)	PN- (N=10)	Controls (N=10)
Mean	5.98	4.51	3.78
Standard deviation	1.05	1.23	0.58
CI 95%	5.23–6.73	3.63–5.39	3.37–4.19

Minimum score: 1 – perfectly portrayed body shape, maximum score: 7 – fully distorted body shape.
CI: Confidence interval for mean; PN+: patients with neglect; PN–: patients without neglect

the body contour showed only a tendency, whereas the effect size was medium. The shift of the spinal line in the case of PN– patients was non-significant, and the effect size was small ($t(9)=-1.582$; $p=0.148$; $d=0.49$), but they portrayed their body contour with a significant shift to the left ($t(9)=-3.263$; $p=0.01$; $d=1.03$). Controls pointed their spinal lines with significant shifts to the left ($t(9)=-3.941$; $p=0.003$; $d=1.25$); the effect size was large. The shift of the body contour in the case of controls was non-significant, and the effect size was small ($t(9)=-1.144$; $p=0.282$; $d=0.36$).

These results indicate that not only patients with neglect but also healthy controls and patients without neglect might perceive their bodies with a significant horizontal shift. However, the shift directs typically rightwards in the case of patients with neglect contrary to patients without neglect and healthy controls, who tend to perceive their bodies with a subjective left shift.

DISRUPTION OF BODY SHAPE IN NEGLECT

In this study, the variable of the subjective perception of body shape consists of the mean of the scores given by the independent judges. The reliability of the judgments was high, Cronbach $\alpha=0.962$. Descriptive statistics of disruption of body shape are presented in **Table 7**. Results of robust one-way ANOVA disclosed significant differences among groups considering the disruption of perceived body shape ($F(2, 27)=12.812$; $p=0.000$; $\eta^2=0.49$).

Subsequent post hoc comparisons revealed that PN+ patients showed significantly more distorted body shape than both Controls ($p=0.000$) and PN– patients ($p=0.026$). The difference between PN– and Controls was non-significant ($p=0.243$). These results show that the perception of body shape could become distorted following a right hemispheric brain injury with neglect symptoms. We did not get the same results after left hemispheric brain injury without neglect.

RELATION OF THE DISTURBANCE OF THE PERCEPTION OF BODY SHAPE AND OF THE PERCEPTION OF BODY LOCATION

We also investigated the associations of the two symptoms that only appeared within the group of patients with neglect. These were the disruption of body shape and the subjective horizontal shift of the own body to the right. We found that these symptoms may appear either separately or together.

Within the PN+ groups we conducted case studies, using a modified version of the t-test of *Sokal and Rohlf* considering the low number of controls^{29, 30}. Results show, that within the group of patients with neglect (N=10) there were seven patients who showed disrupted perception of both body form and body location. There was one patient who did not show any disruption of body representation, and there were two patients who showed disrupted perception of body shape, but the perception of body location remained intact (**Table 8**). None of the patients portrayed their bodies with a significant right shift together with an intact body shape. These results support that extrapersonal neglect is not always associated with the disruption of body representation. In our case, one out of ten patients with extrapersonal neglect showed no evidence of a disturbed body representation. More importantly, we found dissociation – but not double dissociation – between injury of perception of body shape and the injury of perception of horizontal body location in external space. On **Figure 7**, we show examples for this phenomenon.

Discussion

In this paper we investigated the disruption of body representation in hemispatial neglect. Our results show that the disruption of body representation is not a specific symptom for neglect syndrome, because it might follow brain injury independently of the lateralization of the injury. The distortion of the body representation, meanwhile, is significantly

Table 8. Body shape scores and the extent of horizontal right shift of body within PN+ group, additionally results of comparison of individual 's score against control group

Patients	Disruption of body shape		Horizontal shift of the body (+: right -: left)	
	score	modified t-testa	cm	modified t-testa
PN+1	6.8	t (9)=4.965; p<0.001	-3.15	t (9)=-0.626; p>0.1
PN+2	6.5	t (9)=4.471; p<0.001	9.1	t (9)=3.154; p<0.001
PN+3	5.1	t (9)=2.17; p<0.05	14.59	t (9)=4.848; p<0.001
PN+4	5.4	t (9)=2.66; p<0.05	-0.81	t (9)=0.096; p>0.1
PN+5	6.3	t (9)=4.143; p<0.001	18.58	t (9)=4.965; p<0.001
PN+6	7	t (9)=5.293; p<0.001	-9.36	t (9)=-2.543; p<0.05
PN+7	6.9	t (9)=5.129; p<0.001	7.49	t (9)=2.657; p<0.05
PN+8	3.7	t (9)=-0.132; p>0.1	0.75	t (9)=0.577; p>0.1
PN+9	6.6	t (9)=4.635; p<0.001	18.09	t (9)=5.927; p<0.001
PN+10	5.5	t (9)=2.828; p<0.05	4.99	t (9)=1.885; p<0.05

A modified t test of Sokal and Rohlf considering the low number of controls^{29, 30}.

bigger in the group of patients with neglect than in the case of patients without neglect.

The general distortion of body portrayal may have many underlying reasons. In the current study we focused on two of them: the disruption of the perception of body location in external space and the distortion of perceived body shape.

Previous studies showed that the evaluation of body orientation in the horizontal dimension disrupts in neglect^{18, 19}. Our results show that a significant horizontal shift of body location in external space might occur following both right and left hemispheric brain injury, moreover also in the case of healthy person. However, patients with neglect perceive their bodies with a significantly larger hor-

izontal shift than both healthy controls and patients without neglect. Furthermore, the shift directs typically rightwards in the case of patients with left hemispatial neglect contrary to patients without neglect and healthy controls, who tend to perceive their bodies with a subjective left shift. These results correspond to the findings of *Heilman, Bowers and Watson*¹⁹. The reason for the asymmetry in the evaluation of horizontal body orientation in the case of the controls is unknown. *Heilman, Bowers and Watson* suggest that perhaps right hemispheric activation induces increased intention to contralateral (left) hemispace. The body portraying task is a spatial task which also activates body representations. Normally, completion of the task might cause increased activity in the right hemisphere, and this activation might cause an increased intention toward the left hemispace.

We examined the direction of the subjective shift of the body along two variables. Perception of body midline and body contour was similar in the case of patients with neglect; both were perceived with a right shift. In contrast, patients without neglect perceived only their body contour, while controls perceived only their spinal line with a significant shift. We cannot exclude that these results might derive from the small sample size. However, it also could be a characteristic of the method, where subjects have to reach over the body midline half of the times during the portrayal,

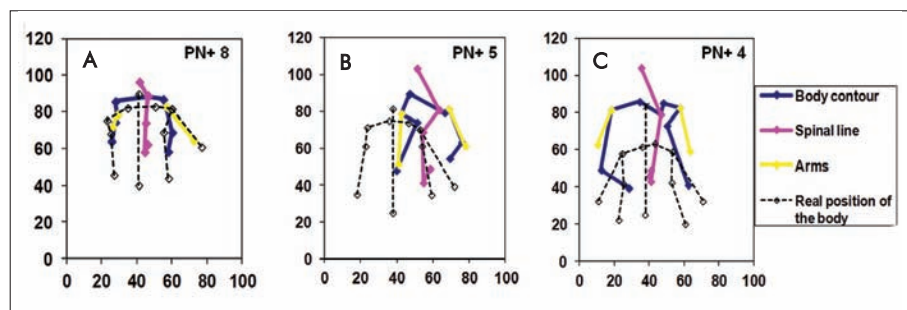


Figure 7. Dissociation between disruption of body shape and subjective horizontal shift of own body to the right in the group of patients with neglect. The distorted portrayal of body shape and the perception of shifted body location may appear either separately or together. Panel A shows a body portrayal with neither shape distortion and nor shifted body location compared to healthy controls. (Shape distortion score: 3.7; p>0.1; Shift: 0.75 cm; p>0.1) Panel B shows a body portrayal with both distorted body shape and shifted body location compared to healthy controls (Shape distortion score: 6.3; p<0.001; Shift: 18.58 cm; p<0.001). Panel C shows a body portrayal with distorted body shape, but without shifted body location compared to healthy controls (Shape distortion score: 5.4; p<0.001; Shift: -0.81 cm; p>0.1). The right side of the body portrayal represents the right half of the subject 's body. Solid lines show the body portrayal created by the subject; broken lines show the real position and shape of the subject 's body

because they use only one hand for pointing the body spots. There might be then again another explanation: the increase of the perception of one side of the body could be a result of the different sizes of cortical representations of the dominant and non-dominant body halves. To answer these questions further research is required.

Our results also show that a significant vertical shift of body location in external space might occur not only following brain injury, but also in the case of healthy persons. Both patient groups perceive their bodies with a larger vertical shift than healthy controls, although the difference between patients without neglect and healthy controls showed only a tendency. We suggest that these results were influenced by the experimental setting that subjects were sitting in during the body portrayal task. For the evaluation of the height of our body, standing upright might be a more relevant position. Thus, distortion of perceived height might be a secondary symptom of brain injury, which is caused by the fact that the patient cannot stand up. Further research is required to investigate this question.

Considering the perception of body shape, our results show that patients with neglect portray their bodies with a significantly more distorted shape than both patients without neglect and healthy controls. Furthermore the difference between patients without neglect and controls was non-significant. One explanation of this result might be that the shape of the body is represented in the parietal lobe², furthermore it is known that somatosensory bodily awareness is strongly associated with the activation of the right hemisphere³¹.

According to our results, both the shift of body location to the right and the distortion of perceived body shape occurred only in the case of patients with neglect. However, our results also show that these two symptoms are not typical for every patient with neglect. Although 90% of the patients with extrapersonal neglect show at least one of these symptoms, 10% show none of them. These results support those studies that suggest that the neglect related to the body might dissociate from extrapersonal neglect⁴⁻⁶. Then again, we note that in this study there was no brain injured patient with right lateralization, who did not have the symptoms of extrapersonal neglect. Therefore further examinations are required to clarify whether the right horizontal shift of body location and the distortion of perceived body shape are specific symptoms of neglect, or if they are simply associated with the injury of the right hemisphere.

Finally our results also support the suggestion that the various symptoms of neglect associated

with the body can be understood as disruptions of different functions relating to the body. There were two patients who – compared with healthy controls – portrayed their bodies with distorted shape but without horizontal shift. This result supports the dissociation between these two functions. On the other hand, we did not find double dissociation, since none of the patients with neglect portrayed their body with a significant right shift together with an intact body shape. One – and in our opinion the more plausible – explanation might be that our sample was too small (N=10) to find the kind of dissociation where solely the evaluation of body location is distorted. Another explanation might be that the perception of body shape and the evaluation of body location are different, but not independent components of body representation. However, this suggestion would not correspond to the current scientific theories of body representation^{2, 24}.

In the introduction we suggested one possible way of the connection between the symptoms of neglect associated with personal space and the injuries of the functions related to the body (see **Table 1.**). Further research is required to complete the list of the neglect specific symptoms, and to investigate the associations between the symptoms and the body representations. We believe that these kinds of investigations are important because they might have practical consequences. It is known that patients with neglect are more severely disabled in all daily activities and have poorer rehabilitation outcome than patients without neglect³². Presumably, tailored treatment strategies might enhance the effectiveness of rehabilitation. We suggest that injury of different functions might need different treatment strategies. Disruption of body location, for instance, might be treated by movement exercises in external space (e.g. passing by objects). On the other hand, various forms of sensory stimulation of the body surface (e.g. electric stimulation or massage) might improve perception of body surface, thus the perception of body shape. Accordingly, a revealing characteristic of the disturbance of body representation might be an important aspect in the development of individual treatment strategies for the rehabilitation of patients with hemispatial neglect.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work has been supported by National Scientific Research Fund (OTKA) No. K-81641.

Special thanks to Julianna Hedberg for English proofreading and to Anikó Kónya for her useful advises and clarifications.

REFERENCES

1. Versegghi A, SNagy Z. World leaved out of consideration. The neglect. In: Somlai J (ed.). Neuroophthalmologia. Budapest: Nosza Alapítvány, ISBN:978-963-08-1357-0; 2011. p. 394-401.[Hungarian]
2. Longo MR, Azanón E, Haggard P. More than skin deep: Body representation beyond primary somatosensory cortex. *Neuropsychologia* 2010;48:655-68.
3. Heilman KM, Watson RT, Valenstein E. Neglect and related disorders. In: Heilman K, Valenstein E (eds.). Clinical neuropsychology (3rd ed). New York: Oxford University Press; 1993. p. 279-336.
4. Guariglia C, Antonucci G. Personal and extrapersonal space: a case of neglect dissociation. *Neuropsychologia* 1992;30(11):1001-9.
5. Zoccolotti P, Judica A. Functional evaluation of hemineglect by means of a semistructured scale: personal extrapersonal differentiation. *Neuropsychological Rehabilitation* 1991;1:33-44.
6. Committeri G, Pitzalis S, Galati G, et al. Neural bases of personal and extrapersonal neglect in humans. *Brain* 2007; 130(2):431-41.
7. Bisiach E, Perani D, Vallar G, Berti A. Unilateral neglect: Personal and extrapersonal. *Neuropsychologia* 1986;24: 759-67.
8. Baas U, de Haan B, Grässli T, et al. Personal neglect – A disorder of body representation? *Neuropsychologia* 2011;49:898-905.
9. Kerkhoff G. Spatial hemineglect in humans. *Progress in neurobiology*, 2001;63:1-27.
10. Head H, Holmes HG. Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 1911;34:102-254.
11. Coslett HB, Saffran EM, Schwobel J. Knowledge of the human body. A distinct semantic domain. *Neurology* 2002; 59:357-63.
12. Schwobel J, Coslett HB. Evidence for multiple, distinct representations of the human body. *J Cogn Neurosci* 2005; 17:543-53.
13. Paillard J. Vectorial versus configural encoding of body space. A neural basis for a distinction between body schema and body image. In De Prester H, Knockaert V (eds.). Body image and body schema. Amsterdam: John Benjamin Publishing Company; 2005. p. 89-109.
14. Dijkerman HC, de Haan EHF. Somatosensory processes subserving perception and action. *Behav Brain Sci* 2007; 30:189-239.
15. de Vignemont F. Body schema and body image – Pros and cons. *Neuropsychologia* 2010;48:669-80.
16. Wortis SB, Bender MB, Teuber H-L. The significance of the phenomenon of extinction. *J Nerv Ment Dis* 1948;107: 382-7.
17. Meador KJ, Allen ME, Adams RJ, Loring DW. Allochiria vs Allesthesia. Is there a misperception? *Arch Neurol* 1991;48(5):546-9.
18. Heilman KM, Bowers D, Watson RT. Performance on hemispatial pointing task by patients with neglect syndrome. *Neurology* 1983;33:661-4.
19. Ferber S, Karnath H. Parietal and occipital lobe contributions to perception of straight ahead orientation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:572-8.
20. Laplane D, Degos JP. Motor neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:152-8.
21. Coslett HB. Evidence for a disturbance of body schema in neglect. *Brain and Cognition* 1998;37:527-44.
22. SNagy Z. Investigating the functional body schema of patient with neglect. *Rehabilitáció* 2008;18(4):177-83. [Hungarian]
23. SNagy Z, Olasz K. The relation between self-esteem and body schema in the light of the development of selfawareness. *Alkalmazott Pszichológia* 2010;3-4:69-86. [Hungarian]
24. Medina J, Coslett HB. From maps to form space: Touch and the body schema. *Neuropsychologia* 2010;4:645-54.
25. Gauthier L, Dehaut F, Joanne Y. The Bells Test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol* 1989;XI(2):49-54.
26. Rorden C, Karnath HO. A simple measure of neglect severity. *Neuropsychologia* 2010;48:2758-63.
27. Versegghi A, Gerván P, Donauer N. The Spatial Complex Figure Test. In: Racsmány M (ed.). Disturbances and investigation methods of the development. Budapest: Akadémia Kiadó; 2007. p. 40-70. [Hungarian]
28. Baily MJ, Riddoch MJ, Crome, P. Evaluation of a test battery for hemineglect in elderly stroke patients for use by therapists in clinical practice. *Neurorehabilitation* 2000;14: 139-50.
29. Sokal RR, Rohlf JF. Biometry. San Francisco: W.H. Freeman; 1995.
30. Crawford JR, Howell DC. Comparing an individual's test score against norms derived from small samples. *Clin Neuropsychol* 1998;12(4):482-6.
31. Berlucchi G, Aglioti S. The body in the brain: neural basis of corporeal awareness. *Trends Neurosci* 1997;20(12):560-4.
32. Kerkhoff G. Modulation and rehabilitation of spatial neglect by sensory stimulation. In: Prablanc C, Pe 'lissou D, Rossetti Y, (eds.). Progress in Brain Research, 142. Amsterdam: Elsevier Science; 2003. p. 257-271.

DIAGNOSIS OF PRIMARY INSOMNIA BY ACTIGRAPHY – IMPROVED RESULTS BY DATA SELECTION

Péter RAJNA¹, Johanna TAKÁCS²

¹Semmelweis University, Department Psychiatry and Psychotherapy, Budapest

²Semmelweis University, Institute of Behavioural Sciences, Budapest

A PRIMER INSOMNIA DIAGNOSZTIZÁLÁSA AKTIGRÁFIÁVAL – JOBB EREDMÉNYEK AZ ADATOK KIVÁLOGATÁSÁVAL

Rajna P, MD, PhD, DSc; Takács M

Ideggyógy Sz 2014;67(1–2):43–51.



Study objectives – In spite of the useful information provided by actigraphy in sleep medicine it is still not an independent tool either in the clinical diagnosis or in the follow-up. In the frame of a retrospective study, a simple new method of data reduction was applied with the aim of improving the clinical impact of actigraphy for the diagnosis of primary insomnia.

Methods – Actigraphic records with a duration of 1 week produced on 47 subjects who met the inclusion-exclusion criteria. The daily activities during the investigational period were registered by means a self-completed questionnaire. Three parameters (sleep latency, sleep fragmentation and sleep efficiency) and only their three ‘worse – as regards insomnia’ daily values were analyzed statistically. The study participants comprised 13 healthy controls, 17 healthy ‘bad sleepers’ and 17 subjects with primary insomnia.

Results – The post-hoc tests did not reveal statistically significant difference in the three parameters between the healthy and ‘bad sleeper’ groups, but these two groups differed statistically from the primary insomnia group.

Conclusion – The actigraphic analysis of sleep latency, sleep fragmentation and sleep efficacy allows a significant differentiation between subjects with primary insomnia and healthy controls, but not between healthy controls and healthy ‘bad sleepers’. Statistical algorithms indicated ‘models’ for clinically good and bad sleepers. Further studies on large populations are necessary before this method can be introduced in the routine medical care of individuals with primary insomnia.

Keywords: actigraphy, primary insomnia, sleep latency, sleep fragmentation, sleep efficiency

Célkitűzés – Az alvásmedicinában az aktigráfia által biztosított hasznos információk ellenére a módszer még mindig nem jelent független eszközt sem a klinikai diagnózisban, sem a követésben. Retrospektív vizsgálat keretében az adatredukció egyszerű, új módszerét alkalmaztuk, hogy javítsuk az aktigráfia klinikai teljesítményét a primer insomnia diagnosztikájában.

Módszerek – A beválasztási kritériumoknak megfelelő 47 vizsgálati alany egyhetes aktigráfias eredményeit használtuk. A vizsgálati időszakban önkéntes kérdőívvel rögzítettük a napi aktivitást. Három paramétert (az alvás latenciája, fragmentációja és hatékonysága) és csak három, „az insomnia szempontjából rosszabb” napi értéket elemeztünk statisztikailag. A vizsgálatban 13 egészséges kontroll, 17 egészséges „rossz alvó” és 17, primer insomniaában szenvedő beteg vett részt.

Eredmények – A post hoc tesztek nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget az egészséges és a „rossz alvó” csoport három paraméterében, de ez a két csoport statisztikailag különbözött a primer insomniaában szenvedők csoportjától.

Következtetés – Az alvás latenciájának, fragmentációjának és hatékonyságának az aktigráfias elemzése lehetővé teszi a primer insomniaában szenvedők és az egészséges kontrollok, valamint az egészséges „rossz alvók” szignifikáns elkülönítését. Statisztikai algoritmusok „modellt” jeleztek a klinikailag jól és rosszul alvókra. Nagy populációkon végzett további vizsgálatokra van szükség, mielőtt a módszer bevezethető a primer insomniaában szenvedők rutin orvosi ellátásába.

Kulcsszavak: aktigráfia, primer insomnia, alvási latencia, alvás fragmentációja, alvás hatékonysága

Correspondent: Péter Rajna MD, PhD, DSc;

1136 Budapest, Hollán Ernő u. 13–15. Mobile: (36-30) 451-3564, e-mail: rajna@multiart.hu

Érkezett: 2013. szeptember 23. Elfogadva: 2013. november 18.

www.elitimed.hu

Actigraphy (ACT) has an important role in sleep medicine, based on the strong correlation observed between the level of alertness and the intensity and duration of movements. This correlation can be utilized for the diagnosis and follow-up of insomnia, whereas the application of another technique, polysomnography (PSG), is limited because of its inconvenient technical conditions. At least theoretically, ACT must be able to provide 'objective' data on sleep disorders which otherwise belong otherwise the most 'subjective' syndromes. Implementation of a long-term ACT investigation is very simple. The tool itself becomes unperceived and the maintained home-situation preserves the common sleeping conditions just completely (only the emotional-psychic but not the physical factors of the 'first night' phenomenon can work). The key question of the ACT recording is whether accelerometer evaluation alone for determination of the quality of night sleep is sufficient for demonstrating or excluding the presence of sleep disorders.

Primary insomnia (PRI) is a very common disorder, primarily among in the middle-aged and elderly. In the 2003 Sleep in America Poll study¹, 1506 adults in the age range 55–84 years of age were interviewed and 48% were found to have at least one symptom of insomnia on more than one night per week. Changes in sleep patterns with age precipitated sleep complaints in older adults. A National Center for Complementary and Alternative Medicine survey assessing insomnia found that, over a 12-month period, 17.4% of the adult population reported problems with insomnia².

Great efforts have been made to find the most appropriate and simple method for the diagnosis of PRI. Unfortunately, neither PSG nor ACT can be accepted as the optimal tool at present. PSG is very expensive and is unable to provide the calm conditions required for undisturbed night sleep for technical reasons. In spite of its better general conditions, the results of the ACT studies are still not clear-cut. During the generally accepted registration period of one week, the daily data are very variable. The actual level of physical strain and the life rhythms of patients differ and this can weaken the correlation between movements and sleep patterns. The typical movement patterns of basic biological activities (such as reading, computer-work, eating, participation in sport) and the verification of superficial and deeper sleep phases, etc. in ACT records have not been described to date. From aspect of PRI ACT at present is rather merely the tool that helps the patient recognize his/her diurnal movement rhythm in a somewhat spectacular graphical way. With some exaggeration we might say that ACT is cur-

rently a tool that lends support to the suggestions of the physician regarding the care of PRI.

In an earlier paper³ we discussed the direct advantages and disadvantages of the autonomic application of ACT in sleep medicine. The conclusion was drawn that both the diurnal rhythms and the common daily movement loading of sufferers from sleep disorders exhibit extensive dispersion. For such reasons and also because other occasional factors can exert distortive effects on the daily biorhythms the results of the relevant studies are as yet, unable to demonstrate the usefulness of the information provided by ACT at the appropriate statistical level⁴. The present paper reports on a post-hoc analysis of PRI patients which involved a targeted reduction of the ACT parameters.

Methods

SUBJECTS

In the period (01.08.2009 – 01.08.2011) 82 individuals volunteered as potential participants in our study. They were distributed as follows: 16 healthy controls, 47 PRI patients and 19 healthy 'bad sleepers'. The probands for the first and third groups were relatives, friends or acquaintances of the staff. Finally, from our laboratory database contained 147 persons. Finally 47 of these 82 persons met the inclusion and exclusion criteria: 13 healthy controls, 17 healthy 'bad sleepers' and 17 PRI patients were enrolled in the study. All 47 underwent the same medical control, involving general, neurological and psychiatric examinations and including some test batteries (the Beck Depression Inventory⁵, Pittsburgh Sleep Quality Index⁶ and Epworth Sleepiness Scale⁷). Primary insomnia was diagnosed in accordance with the valid Hungarian protocol⁸. Polysomnography was not performed in the majority of patients because their symptoms were obvious. The inclusion and exclusion criteria together with the definition of healthy 'bad sleepers' and diagnostic criteria of PRI, are listed on **Table 1**. The basic demographic data on the investigated groups are to be seen in **Table 2**.

ASSESSMENT

We used the same equipment (Actiwatch, Cambridge Neurotechnology) for all recordings, with the standard laboratory practice for ACT recording. Each participants received detailed written instructions on how to wear the tool. They were asked to push the marker to signalize the moment of decision

Table 1. *Inclusion and exclusion criteria*

<i>Inclusion criteria</i> Groups ® Conditions ↓	Healthy (13)	Healthy 'bad sleepers' (17)	PRI patients* (17)
Voluntary	+	+	+
Onset of complaints	–	–	> 1 month
Intake of sedato-hypnotics	Occasionally, once a week at most	Occasionally, once a week at most	Occasionally, once a week at most
Intake of any psychotropics	–	–	not limited
PSQI**	<5	5–10	>10
Beck Depression Inventory***	not performed	<10	<10
<i>Exclusion criteria (same for all groups)</i>			
Presence of any actual biological conditions that may influence night sleep			
Night/shift-work or regular activity at night			
More than one marginal value (one or five) for any items of the self-completed questionnaire (see Table 3.) accompanying for the ACT recording			
Daytime hypersomnia (total score > 16 on the Epworth Sleepiness Scale)			

* Diagnostic criteria for PRI:

- no indication of existing general medical conditions with a proved influence on sleep
- no existing neurological disease influencing the night sleep
- no existing psychiatric disease influencing the night sleep
- all the above conditions were investigated by the same professional (first author)

** Pittsburgh Sleep Quality Index (5)

*** shortened version, Hungarian adaptation (6)

Table 2. *Basic demographic data on the investigated groups*

Groups ® Demographics ↓	Healthy	Healthy – 'bad sleepers'	PRI patients
Age (year)	24–86 (average 41.75)	21–38 (average 28.18)	19–77 (average 47.7)
Gender female / male	10 / 7	10 / 9	8 / 9
Nature of the enrolled population	Health-care staff, relatives of patients, volunteers	Health-care staff, relatives of patients, volunteers	Out-patients

Table 3. *Self-completed questionnaires for routine actigraphic recording*

Actigraph investigation			
Self-completed questionnaire			
Name:	Date of first investigational day: DD/MMM/YYYY	Duration:	days
1. Physical strain during the investigational period – compared to that in the previous month: strongly increased (5) – slightly increased (4) – unchanged (3) – slightly decreased (2) – strongly decreased (1)			
2. Psychological-emotional strain during the investigational period – compared to that in the previous month: strongly increased (5) – slightly increased (4) – unchanged (3) – slightly decreased (2) – strongly decreased (1)			
3. Quantity of night sleep during the investigational period – compar to that in the previous month: strongly increased (5) – slightly increased (4) – unchanged (3) – slightly decreased (2) – strongly decreased (1)			
4. Quality of night sleep during the investigational period – comparing to that in the previous month: much worse (5) – worse (4) – unchanged (3) – better (2) – much better (1)			
5. My physical conditions during the investigational period: much worse (5) – worse (4) – unchanged (3) – better (2) – much better (1)			
6. My psychological–emotional conditions during the investigational period: much worse (5) – worse (4) – unchanged (3) – better (2) – much better (1)			
Date of completion out:		Signature:	

of starting to sleep ('Switch off the light before falling asleep') and the moment when they voluntarily got up ('getting-up moment'). During the 1-

week recording period, kept a diary detailing the main elements of their daily activities together with any additional events that potentially influenced

their sleep-wake rhythm. After the ACT procedure, the whole period was evaluated and the night sleeps were graded on a five-point scale (**Table 3.**).

DATA SELECTION

We set out to achieve a rational data reduction of the routine ACT recording (with a duration of one week) with the aim of finding key parameters suitable for proving the presence of PRI. We made three working hypotheses.

1st hypothesis

On the basis of literature reports on the information value of different ACT parameters (see later), we chose the three ACT parameters that were assumed to be the most informative and most stable for further analysis: sleep latency (SL), sleep fragmentation (SF) and sleep efficiency (SE).

2nd hypothesis

We omitted the data from the ‘extreme days’, i.e. the edge values of the chosen parameters in every proband. However, this involved certain problems:

– SE is a complicated parameter. It considers subjective factors such as SL and the latency from the completion of sleep to the voluntary getting-up. Its value is based on the signals of both the proband and the reporting physician.

– There is a real risk that the proband forgets to signal the moments necessary to determine SL. The lack of a complete set of SL values can lead to the overall interpretation of the 1-week records being false.

3rd hypothesis

Our experience encouraged us to introduce a ‘rational data reduction method’: in view of the existence of two main types of PRI, we analyzed the three investigational groups in two separate ways:

1. *Evaluation of ‘sleep onset PRI’*: we omitted the data from the two days with the lowest and the highest values of SL and evaluated only the data from the remaining (five to three) days.

2. *Evaluation of ‘sleep quality PRI’*: we omitted the days with the lowest and the highest values of SF and immobility duration and evaluated only the data from the remaining (three to five) days. These parameters yielded the essence of the accelerometric as regards the movement-performance of sleep. Their values were automatically calculated in a completely objective manner.

In this way, three databases were available for comparative analyses from every proband: (a) a database containing all data for all nights, (b) a database containing all data for the days remaining after the omission of those with edge values of SL, and (c) a database containing all data for the days remaining after the omission of those with edge values of SF and immobility durations.

The basic concept remained unchanged: while exact data are not available on daytime performances, the elimination of ‘extreme values’ will improve the statistical evaluation of the differences between the patients and the healthy controls. However, the analysis did not support this preconception either.

4th (winner) hypothesis

1. We retained the three chosen parameters (SL, SE and SF) and evaluated the data for each group again separately for each parameter.

2. We analyzed the data on the three nights per person that were most relevant from the aspect of PRI (longest SLs, lowest SEs and highest SFs).

We demonstrate this simple selection process with a record from one PRI patient in **Figure 1**.

User ID	CSONKI						
Start date of recording	2010.02.09						
Start time of recording	22:01						
Subject age	19						
Subject gender	M						
Epoch	0.3						
Date	2010.02.09	2011.02.10	2012.02.11	2013.02.12	2014.02.13	2015.02.14	2016.02.15
Bed time	0:27	23:03	23:26	23:34	3:34	23:21	23:39
Get up time	9:49	9:30	11:10	9:40	12:14	5:59	10:24
Time in bed (h:min)	9:22	10:25	11:44	9:40	8:40	6:38	11:45
Sleep start time	1:51	3:15	4:24	0:01	4:01	0:21	23:10
Sleep end time	9:36	9:23	11:09	8:26	11:42	5:28	10:00
Assumed sleep duration (h:min)	7:45	6:08	6:45	8:25	7:41	5:07	10:50
Actual sleep time (h:min)	6:10	5:45	2:39	7:46	7:02	1:19	9:38
Actual sleep time (%)	79.7	93.9	39.3	92.3	91.6	25.7	92.1
Actual wake time	1:34	0:22	4:06	0:39	0:38	3:48	0:51
Actual wake time (%)	20.3	6.1	60.7	7.7	8.4	74.3	7.9
Sleep efficiency	65.9	85.3	22.6	79.5	81.3	19.8	84.9
Sleep latency	1:24	4:10	4:58	0:07	0:27	1:00	0:31
Sleep bouts	39	22	45	26	25	35	30
Wake bouts	38	21	45	26	25	35	30
Mean sleep bout time	0:09:30	0:15:42	0:03:32	0:17:35	0:16:54	0:02:15	0:19:57
Mean wake bout time	0:02:29	0:01:04	0:05:28	0:01:30	0:01:32	0:06:31	0:01:43
Immobility time (mins)	388	344.5	162	479	437	92	607
Immobility time (%)	83.4	93.6	40	94.9	94.8	30	93.4
Moving time (mins)	77	23.5	243	26	24	215	43
Moving time (%)	16.6	6.4	60	5.1	5.2	70	6.6
No. of immobility phases	58	32	59	32	33	62	43
Mean length of immobility (mins)	6.7	10.8	2.7	15	13.2	1.5	14.1
One-minute immobility	19	6	45	2	3	36	3
One-minute immobility (%)	32.8	18.8	76.3	6.3	9.1	58.1	7
Total activity score	15459	3118	52329	5134	5537	37539	8241
Mean activity score	16.62	4.24	64.6	5.08	6.01	61.14	6.34
Mean score in active periods	100.38	66.34	107.67	98.73	115.35	87.3	95.83
Fragmentation index	49.4	25.2	136.3	11.4	14.3	128.1	13.6
Avg wake movement	49.7	172.7	141.9	172.9	111.4	155.2	160.4

Figure 1. Sleep summary report on a patient. The data depict the ‘worst’ values of the chosen parameters (horizontally) and simultaneously indicate the investigated days selected for the statistical analysis (vertically)

Table 4. Descriptive statistical results of the evaluated three parameters in the three clinical groups (For the definition of Healthy 'bad sleepers' and PRI, see text)

ACT parameters Groups ↓	Sleep efficiency				Sleep latency				Fragmentation index			
	min	max	mean	sd	min	max	mean	sd	min	max	mean	sd
Healthy	69.37	87.50	77.46	5.22	760.00	5440.00	2006.15	1659.06	22.20	62.10	42.65	12.08
Healthy												
'bad sleepers'	72.77	87.17	81.33	4.69	420.00	2540.00	1308.24	596.32	20.70	55.70	34.33	10.71
PRI	27.23	92.00	67.94	20.47	340.00	12640.00	3520.00	3462.78	5.77	132.37	54.22	32.02

Table 5. Results of multiple comparisons with ANOVA (Tukey HSD post-hoc test)

Dependent variable	(I) group	(J) group difference (I-J)	Mean	Standard error	p value	95% confidence interval Lower bound Upper bound	
mean_efficiency	healthy	healthy bad sleepers	-3.87	4.77	0.698	-15.45	7.70
		PPI	9.51*	4.77	0.026	-2.05	21.09
	healthy 'bad sleepers'	healthy	3.87	4.77	0.698	-7.70	15.45
		PPI	13.39*	4.44	0.012	2.61	24.17
mean_latency	PRI	healthy	-9.51*	4.77	0.026	-21.09	2.05
		healthy bad sleepers	-13.39*	4.44	0.012	-24.17	-2.61
	healthy	healthy bad sleepers	697.91	8.43	0.688	-1347.77	2743.61
		PPI	-1515.02*	8.43	0.013	-3560.71	530.66
	healthy 'bad sleepers'	healthy	-697.91	8.43	0.688	-2743.61	1347.77
		PPI	-2212.94*	7.85	0.019	-4117.37	-308.50
mean_fragmentation	PRI	healthy	1515.02*	8.43	0.013	-530.66	3560.71
		healthy bad sleepers	2212.94*	7.85	0.019	308.50	4117.37
	healthy	healthy bad sleepers	8.31	7.85	0.544	-10.73	27.36
		PPI	-11.57*	7.85	0.013	-30.62	7.47
	healthy 'bad sleepers'	healthy	-8.31	7.85	0.544	-27.36	10.73
		PPI	-19.89*	7.31	0.025	-37.62	-2.15
	PRI	healthy	11.57*	7.85	0.013	-7.47	30.62
		healthy bad sleepers	19.89*	7.31	0.025	2.15	37.62

* The mean difference is significant at the 0.05 level.

STATISTICAL ANALYSIS

To determine the group differences, variance analysis was performed, the results of which are used to characterize the three distinguishable 'types' with the aid of discriminant analysis. The statistical analysis was carried out with the SPSS.16 for Windows program. During the statistical treatment, it was necessary to exclude the data on six persons (two healthy controls and 4 PRI cases because of the lack of some SL values (non-compliance). **Table 4.** contains the descriptive statistical results on the three evaluated parameters for the three groups.

Results

GROUP DIFFERENCES (ANOVA)

The variance analysis indicated that the three investigational groups differed significantly in all the three parameters [SE (F(46)=4,764), SL (F(46)=4,121) and SF [F(46)=3,729)]. We observed the highest differences in the values of SL. The post-hoc tests did not reveal a statistically significant difference between the healthy controls and the healthy 'bad sleeper' group, but these two groups did differ statistically significantly from the PRI group (**Table 5.**).

Table 6. Group statistics in discriminant analysis for the three groups

Groups		Mean	Standard deviation	Valid N (listwise)	
				Unweighted	Weighted
Healthy	mean efficiency	77.45	5.22	13	13.00
	mean latency	2006.15	1659.06	13	13.00
	mean fragmentation	42.64	12.07	13	13.00
Healthy 'bad sleepers'	mean efficiency	81.33	4.69	17	17.00
	mean latency	1308.23	596.32	17	17.00
	mean fragmentation	34.33	10.70	17	17.00
PRI	mean efficiency	67.93	20.47	17	17.00
	mean latency	3521.17	3462.77	17	17.00
	mean fragmentation	54.22	32.02	17	17.00

DISCRIMINANT ANALYSIS

In terms of the quality of sleep, we classified the participants into three clinical groups and analyzed three ACT parameters (SL, SE and SF), in an attempt to identify constellations that characterize the single types for each group. The previous group statistics demonstrated that an average SE and SF and a decreased SL were most characteristic for the healthy controls, an average SE, an increased SL and a decreased SF for the healthy 'bad sleepers', and a decreased SE and an increased SL and SF for the PRI group (**Table 6.**). A comparison of our sample reveals that the heterogeneity of the explaining variables within the types does not decrease significantly, as indicated by the Wilks' lambda data concerning individual variables. Although these figures approach 1.0 but the connecting *F* values are sufficiently in enough in their significance to confirm our hypothesis, and the average values of the correlations for each type are also acceptable from a statistical aspect. Our approaches for the statistical confirmation of the hypothesis mentioned earlier were briefly as follows:

1st approach: SL + SE + SF: this did not provide statistically significant group differences (Wilks's lambda: 0,774; 'Chi square': 11,002; sig: 0,088).

2nd approach: SL + SE: this model did reveal significant differences between the groups (Wilks's lambda: 0,793; 'Chi square': 10,064; sig: 0,039).

3rd approach: SE + SF: this model did not give significant differences (Wilks's lambda: 0,811; 'Chi square': 9,099; sig: 0,059).

4th approach: SL + SF a this model again expressed significant group differences (Wilks's lambda: 0,787; 'Chi square': 10,424; sig: 0,034).

Thus, the discriminant analysis demonstrated significant results in two of the four theoretical combinations of the parameters (SE, SL and SF) after their reduction with regard to the three worst

Table 7. Summary of Canonical Discriminant: Eigenvalues and Wilks' lambdas in two theoretical combinations among the three ACT parameters (SE, SL and SF)

	Sleep efficiency + latency	Sleep latency + fragmentation
Value	0.26	0.26
% of variance	99.9%	99.5%
Wilks'lambda	0.79	0.78
Chi-square	10.06	10.42
Significance	0.039	0.034

night values. These were the combinations SE + SL and SL + SF, which gave discriminant functions with high differences between the groups defined by the dependent variables. Statistical results (Eigenvalue % of variance) concerning the discriminant functions are presented in **Table 7.**

The number of cases grouped correctly by the discriminating functions strengthens our hypothesis and circumscribes two 'models'. **Table 8.A, B** details the distributions. With these 'models' the groups that we created exclusively on a clinical basis became statistically relevant categories.

Conclusions

The conventional sleep report data from conventional ACT of 1 week records were reduced to three parameters (SL, SE and SF), considered only for the three 'worst' days of PRI. The following results were obtained with the four combinations of the parameters. The combinations SL + SE + SF and SE + SF did not indicate statistically significant differences between the clinical groups, whereas could be differentiated on application of SL +SE and SL + SF combinations. Analysis of our results from a

Table 8.A Classification results for the groups in the Sleep efficiency + latency theoretical model

		Predicted group			Total	Groups	Correctly classified %
		Healthy	Healthy 'bad sleepers'	PRI			
Groups	Healthy	4	6	3	13	Healthy	30.77
	Healthy	4	13	0	17	Healthy	76.47
	'bad sleepers'					'bad sleepers'	
	PRI	4	5	8	17	PRI	47.06
Total		12	24	11	47	Healthy + Healthy 'bad sleepers'	90

Table 8.B Classification results for the groups in the Sleep latency + fragmentation theoretical model

		Predicted group			Total	Groups	Correctly classified %
		Healthy	Healthy 'bad sleepers'	PRI			
Groups	Healthy	5	5	3	13	Healthy	38.46
	Healthy	6	11	0	17	Healthy	64.71
	'bad sleepers'					'bad sleepers'	
	PRI	3	5	9	17	PRI	52.94
Total		14	21	12	47	Healthy + Healthy 'bad sleepers'	90

clinical context might reveal more speculative explanations. We presume that both successful combinations may serve as the basis of *functional* models.

Functional model 1: sleep latency + efficiency. This function includes the two variables, containing SL with low negative (-0.848) and SE with high positive (0.912) values. With the coexistence of low SL and high SE regarded as an *expression of good sleep*, the results can be visualized in two-dimensional space (**Figure 2**).

Functional model 2: sleep latency + fragmentation. This function includes the two variables, containing SL with high positive (0.793) and SF with high positive (0.834) values. With the coexistence of high SL high SF regarded as an *expression of bad sleep*, the results can be visualized our results in two-dimensional space (**Figure 3**).

Both 'functioning' models contain the parameter SL. This highlights the extreme importance of the fact that the start of the night sleep within a short time statistically signals a better sleep and vice versa.

Unsuccessful combinations can also contain important information. We consider that, in spite of the strong influencing effects of SE and SF on sleep, neither of them is an independent key parameter in PRI.

In view of its simplicity, the value of ACT in the

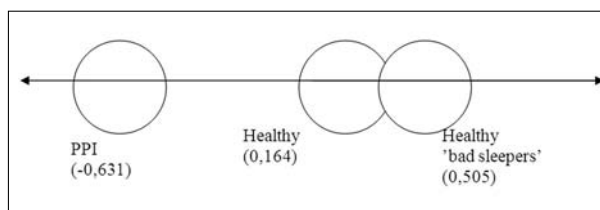


Figure 2. Two-dimensional demonstration of model 1: expression of good sleep based on the combination of data on sleep latency + efficiency. For details, see the text

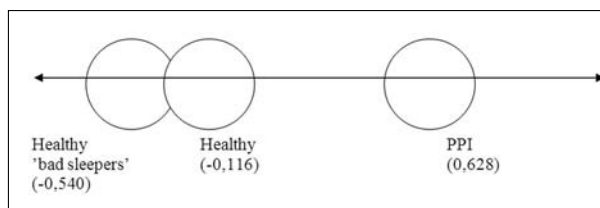


Figure 3. Two-dimensional demonstration of model 2: expression of bad sleep based on the combination of data on sleep latency + fragmentation. For details, see the text

diagnostic armamentarium has been investigated quite widely, primarily in comparison with PSG. Some papers found good accordance⁹, but others considered its information content weak in relation

to the subjective evaluation of sleep quality or to the data recorded in sleep diaries¹⁰). It is quite obvious that the most exhaustive information would be obtained by the use of both methods simultaneously (PSG to create the hypnogram, and ACT for the analysis of the individual circadian rhythm in general), but the cost/benefit ratio of this protocol is questionable. In comparison with PSG, the intraindividual variability can be investigated far more easily via an ACT recording, and this parameter was found to be a key variable between good-sleeper elderly people and chronic insomnia patients of the same age¹¹. Another important result of ACT studies was that the values of SL, SE and SF were statistically different in patients with posttraumatic stress disorder (most of whom also suffer from PRI) and in normal control¹². The relatively contradictory nature of the results may be explained by the facts that: differentiation between calm awake and hypovigil awake periods and light sleep phases is difficult¹³, and that ACT does not reveal the presence of slow wave sleep stages which are crucial in the diagnosis of PRI. Both arguments are naturally true for the ACT parameters measured routinely. Investigators therefore strive to determine ACT parameters relatively independently of these problems. In a recent paper in which ACT and PSG were compared from technical methodological aspects, acceptable equivalence presented in sleep duration, SE, SL and the duration of longer (>5 min) wake after sleep onset (WASO)^{9, 14}. Others found the evaluation of SL, total sleep time (TST) and SE to be the most informative^{10, 15} or the analysis of only TST and SE^{12, 16}. In other retrospective studies, the authors were able to differentiate between normal subjects and insomnia patients with the help of all the important ACT parameters except the 'time in bed' value, but the most sensitive parameters were SL, TST, SE and WASO^{13, 17}. A detailed consideration of the relevant literature led us to decide to try to make a clear distinction between clinical populations with the following modifications: 1. Instead of all the ACT data, we evaluated only the parameters that have an exact clinical meaning as concerns the given clinical syndrome (SL, SE and SF in our present PRI study); 2. we tried to diminish the spontaneous fluctuation of the recording on consecutive nights by using the data from only three days; and 3. we considered the 'strongest/worst' three data of each parameter referring to the given clinical diagnosis.

It should be mentioned that our patients often complained of shortening of their night sleep. Although TST is well measurable by ACT, and the values display good concordance with those of

PSG¹⁸, we omitted this parameter: in spite of its relative intraindividual stability, its interindividual variability is extremely high and genetically determined (long and short sleepers). We therefore recommend the clinical consideration of TST exclusively in personal self-controlled investigations. The results in papers which compared the values of questionnaires regarding the levels of loneliness, stress, depression and anxiety (all emotional bases in the occurrence of PRI) with ACT parameters in healthy people are consonant with our findings. A strong positive correlation was detected for SF and loneliness, but not for TST¹⁹. Similarly TST did not correlate with the quality of night sleep in healthy schoolchildren²⁰. However, SF correlated well with the arousal index measured by PSG in children²¹. SF may be an important marker in the elderly. There is indirect experience that, in the comparison of the good and bad-sleeper elderly, better sleep correlated primarily not with SL, but rather with the duration of wake time during sleep (which leads to an obligatory fragmentation of sleep²². SF in the elderly was a probable risk factor of falls²³ and also correlated with obesity²⁴. The importance of SL is unquestionable: its increase is one of the basic complaints of PRI patients. Nevertheless, the fact that registration of the onset of SL requires the cooperation of the patients can mean a difficulty in its validation²⁵.

Among the weak points of our study, it must be mentioned that the number of subjects in each group was quite low, and the healthy 'bad sleepers' who satisfied the inclusion criteria were far younger and more homogeneous. The PRI patients answered only the shortened version of the Beck Depression Inventory and underwent 'routine' psychiatric examinations; the presence of co-morbid mild depression in which the ACT parameters can independently change²⁶ could not be excluded. The patients in the PRI group were rather heterogeneous. The majority of them were on antidepressive treatment (13/17) and different kinds of anxiety disorders (9/17) or mixed anxiety and depressive disorders had been diagnosed. However, at the time of the ACT recording, insomnia was their main symptom.

Although the mentioned limitations may raise questions concerning the classification of our patient group, they do not decrease the importance of our results from practical clinical aspects. ACT and its evaluation by the rational data selection procedure we applied may make the diagnosis of PRI more objective, may add important details to the syndrome and may therefore become a cheap and useful technique promoting tailored successful treatment (pharmaco- or psychotherapy or both). For its use in everyday routine, further studies are

clearly necessary on larger populations. The creation of normal databases including descriptions of age-related trends, is needed. We have to increase our knowledge on the characteristic motor patterns of the different stages of slow wave sleep. ACT offers an easy method with which to investigate the physiological and pathophysiological correlations of motor performance between daytime and sleep phases (which have already been studied in the investigation of circadian rhythms of probands with an extro- or introversive personality²⁷). To increase

the sensitivity of ACT for sleep medicine, more sophisticated and 'sleep-specific' software must be developed²⁸.

ACKNOWLEDGMENTS AND CONFLICT OF INTEREST

The authors thank László Harmat Ph.D. for contributing to the data collection on healthy 'bad sleepers' and Anita Szomszéd M.D. for her valuable assistance in the preparation of the data reduction. Authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. National Sleep Foundation. 2003 Sleep in America Poll. Available at http://www.sleepfoundation.org/_content/hot-topics/2003SleepPollExecSumm.pdf. Accessed August 23, 2006.
2. Pearson NJ, Johnson LL, Nahin RL. Insomnia, trouble sleeping, and complementary and alternative medicine: Analysis of the 2002 national health interview survey data. *Arch Intern Med* 2006;166(16):1775-82.
3. Rajna P, Szomszéd A. Actigraphy: A valuable diagnostic tool or luxury investigation? (Neuropsychiatric aspects). (Hungarian) *Ideggyogy Sz* 2009;61(9-10):308-16.
4. Berger AM, Wielgus KK, Young-McCaughan S, Fischer P, Farr L, Lee K. Methodological Challenges When Using Actigraphy in Research. *J Pain Symptom Manage* 2008;36(2):191-9.
5. Rózsa S, Szádóczky E, Füredi J. A Beck Depresszió Kérdőív rövidített változatának jellemzői hazai mintán. *Psychiatria Hungarica* 2001;16:384-402.
6. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research* 1989;28:193-213.
7. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14(6):540-5.
8. <https://kollegium.gyemszi.hu/site/index.php?action=pdf&tip=227&bek=632&rec=22>
9. Martoni M, Bayon V, Elbaz M, Léger D. Using actigraphy versus polysomnography in the clinical assessment of chronic insomnia (retrospective analysis of 27 patients). *Presse Med* 2012;41:e95-e100.
10. McCall C, McCall WV. Comparison of actigraphy with polysomnography and sleep logs in depressed insomniacs. *J Sleep Res* 2012;21(1):122-7.
11. Buysse DJ, et al. Night-to-night sleep variability in older adults with and without chronic insomnia. *Sleep Med* 2010;11(1):56-64.
12. Calhoun PS, Wiley M, Dennis MF, Means MK, Edinger JD, Beckham JC. Objective evidence of sleep disturbance in women with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2007;20(6):1009-18.
13. Paquet J, Kawinska A, Carrier J. Wake Detection Capacity of Actigraphy During Sleep. *Sleep* 2007;30:1362-9.
14. Blackwell T, Ancoli-Israel S, Redline S, Stone KL. Factors that may influence the classification of sleep-wake by wrist actigraphy. *J Clin Sleep Med* 2011;7(4):357-67.
15. Kanady JC, Drummond SP, Mednick SC. Actigraphic assessment of a polysomnographic-recorded nap: a validation study. *J Sleep Res* 2011;20:214-22.
16. Weiss AR, Johnson NL, Berger NA, Redline S. Validity of activity-based devices to estimate sleep. *J Clin Sleep Med* 2010;6(4):336-42.
17. Natale V, Plazzi G, Martoni M. Actigraphy in the assessment of insomnia: a quantitative approach. *Sleep* 2009;32(6):767-71.
18. Kawada T, Suzuki H, Shimizu T, Katsumata M. Agreement in Regard to Total Sleep Time During a Nap Obtained Via a Sleep Polygraph and Accelerometer: A Comparison of Different Sensitivity Thresholds of the Accelerometer. *Int J Behav Med* 2012;19(3):398-401.
19. Kurina LM, et al. Loneliness is associated with sleep fragmentation in a communal society. *Sleep* 2011;34(11):1519-26.
20. Spruyt K, Gozal D, Dayyat E, Roman A, Molfese DL. Sleep assessments in healthy school-aged children using actigraphy: concordance with polysomnography. *J Sleep Res* 2011;20(1 Pt 2):223-32.
21. O'Driscoll DM, Foster AM, Davey MJ, Nixon GM, Horne RS. Can actigraphy measure sleep fragmentation in children? *Arch Dis Child* 2010;95(12):1031-3.
22. Gooneratne NS, et al. Case-control study of subjective and objective differences in sleep patterns in older adults with insomnia symptoms. *J Sleep Res* 2011;20(3):434-44.
23. Stone KL, et al. Actigraphy-measured sleep characteristics and risk of falls in older women. *Arch Intern Med* 2008;168(16):1768-75.
24. van den Berg JF, et al. Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(7):1083-90.
25. Razavi N, et al. Measuring motor activity in major depression: the association between the Hamilton Depression Rating Scale and actigraphy. *S Psychiatry Res* 2011 Dec 30;190(2-3):212-6.
26. Rowe M, McCrae C, Campbell J, Horne C, Tiegs T, Lehman B, Cheng J. Actigraphy in older adults: comparison of means and variability of three different aggregates of measurement. *Behav Sleep Med* 2008;6(2):127-45.
27. Rupp TL, Killgore WD, Balkin TJ. Socializing by Day May Affect Performance by Night: Vulnerability to Sleep Deprivation is Differentially Mediated by Social Exposure in Extraverts vs Introverts. *Sleep* 2010;33(11):1475-85.
28. Kripke DF, et al. Wrist actigraphic scoring for sleep laboratory patients: algorithm development. *J Sleep Res* 2010;19(4):612-9.

DOSZTOJEVSKIJ EPILEPSZIÁJÁRÓL AZ ÚJABB NEUROBIOLÓGIAI ADATOK TÜKRÉBEN

TÉNYI Dalma¹, RAJNA Péter², JANSZKY József¹, HORVÁTH Zsuzsanna³, TÉNYI Tamás⁴, GYIMESI Csilla¹

¹Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Pécs

²Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

³ELTE, Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Neveléstudományi Doktori Iskola, Budapest

⁴Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécs



Háttér és célkitűzés – Fjodor Mihajlovics Dosztojevszkij orosz író köztudottan epilepsiában szenvedett. Tudománytörténeti szempontból talán a legizgalmasabb és központi kérdés az extatikus aura tárgyköre, melyről elsőként – deklarálta saját tapasztalata alapján – Dosztojevszkij ad részletes leírást műveiben. A klinikai gyakorlatban meglehetősen ritka extatikus epilepsziás rohamok során a beteg erős boldogság-, harmónia- és kiteljesedésérzést él át. Az extatikus rohamok tünetképző régióját (szimptomatogén zónáját) sokáig temporalis lebenyen belül gondolták. Az utóbbi években azonban ez az elmélet a SPECT és a mélyagyi EEG-regisztrációs vizsgálatok eredményei és az insularis cortexről fennálló ismereteink bővülése következtében megkérdőjeleződött.

Módszerek – Irodalmi áttekintés (1928–2013) Dosztojevszkij epilepsziájáról és az ictalis extatikus élmények tudományos eredményeinek szintetikus elemzése.

Eredmények és következtetés – Az eddig temporalis lebeny eredetűnek vélt extatikus rohamok – így Dosztojevszkij rohamainak kezdete is – az új elektrofiziológiai és képalkotó eljárások eredményei alapján inkább az insularis cortexhez kapcsolódhatnak.

Kulcsszavak: Dosztojevszkij, orvostörténet, extatikus roham, insula

DOSTOJEVSKY'S EPILEPSY IN THE LIGHT OF RECENT NEUROBIOLOGICAL DATA

Tényi D; Rajna P, PhD, DSc; Janszky J, PhD, DSc;

Horváth Zs, Tényi T, PhD; Gyimesi Cs, PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(1–2):52–55.

Background and purpose – Since the 1960s several theories have developed on the epilepsy of Fyodor Mikhailovich Dostoyevsky. Probably the most exciting and still actual question might be the subject of the „ecstatic aura”, he described in his novels based on his own experiences. During this extremely rare seizure onset the patients experience a strong sense of happiness, harmony and wholeness. The symptomatogenic zone of ecstatic seizures were considered to be of temporal lobe origin for a long time. Lately though this theory seems to be questioned based on the results of SPECT and deep brain EEG monitoring techniques in addition to the enrichment of our knowledge concerning the function of the insular cortex.

Methods – Literary and scientific overview on the subject of Dostoyevsky's epilepsy, with special concern to his ecstatic seizures.

Results and conclusion – According to new electrophysiology and imaging techniques ecstatic seizures – including the seizure onset of Dostoyevsky - could rather be connected to the insular cortex.

Keywords: Dostoyevsky, history of medicine, ecstatic seizure, insula

Levelező szerző (correspondent): TÉNYI Dalma, Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika; 7624 Pécs, Szigeti út 12. Telefon: (06-20) 434-1439, fax: (06-72) 535-951, e-mail: tenyidalma@gmail.com

Érkezett: 2013. november 1. Elfogadva: 2013. december 20.

www.elitmed.hu

Fjodor Mihajlovics Dosztojevszkij (1821–1881) orosz prózaíró, akire az eszmeregény műfajának megalkotójaként tekintünk, köztudottan epilepsiában szenvedett. Az orvos patobiográfusok számára nagy kihívás a híres egyéniségek betegségének újraelemzése a korszerű neurobiológiai eredmé-

nyek tükrében. Az epilepszia vonatkozásában talán Hughes elemzése¹ emelhető ki, aki számos epilepsziásnak tartott híres történelmi személyiség, illetve művész epilepsziáját alapos indoklással kérdőjelezte meg. Dosztojevszkij betegségének retrospektív diagnózisa különösen izgalmas területnek bizonyul.

Maga az epilepszia ma már aligha kétséges, mivel számos különböző forrásból áll rendelkezésre részletes leírás az író epilepsziás rohamairól, többek között Dosztojevszkij orvosa és legközelebbi barátja, *Stephan Yanovsky*, második felesége, *Anna Grigoryevna* és barátai, *Strakhov* és *Sofia Kovalevskaya* memoárjaiban találhatók a rosszulléteket leíró feljegyzések². Az orosz író regényeiben egyébként igen pontos rohamszemiológiai leírásokat adott. Ezek a szubjektív, a karakterek átélése szemszögéből lefestett rohamjellemzések oly részletgazdagok és pontosak, hogy a kutatók joggal feltételezik: az író saját epilepsziás rohamainak élményeit meséli el²⁻⁸. Dosztojevszkij életművében négy szereplő szenved epilepsziában: Nelli, a 13 éves árva kislány (*Megalázottak és megszomorítottak*), a nihilista Kirillov (*Ördögök*), Szmergyakov (*A Karamazov testvérek*) és Miskin herceg (*A félkegyelmű főhőse*). Utóbbi neurológiatörténeti szempontból talán a legizgalmasabb, mivel rohamai különös eufórikus-extatikus aurával indulnak:

„Egyebek között azon tűnődött el, hogy epileptikus állapotában csaknem közvetlenül a roham előtt (ha ébrenlétben jött rá a roham) volt egy olyan fokozat, amikor a lelki sötétség, a nyomasztó szomorúság közepette némely pillanatban mintegy fény gyúlt az agyában, és lökészerűen, egyszerre szokatlanul megfeszült egész életereje. Életérzése, öntudata szinte megtűszereződött ezekben a vilámgyorsan tovatűnő pillanatokban. Elméjét, szívét rendkívüli fény világította be; mintha egy csapásra lecsillapodott volna minden izgalma, kétsége, nyugtalansága, és feloldódott volna valami derűs és harmonikus örömmel, reménnyel, értelemmel és a végső ok ismeretével teli magasztos nyugalommal.”⁹ [pp. 229.]

A „megtűszereződött” és kristálytisza öntudattal, mély elégedettséggel, boldogsággal, teljes bizonyossággal és a numinozítás érzésével járó extatikus epilepsziás aura létezésének lehetőségét a szakirodalomban először a neves neurológus, *Moritz Heinrich Romberg* vetette fel². *Turgenyevnek* írt leveléből derült ki, hogy Dosztojevszkij – feltételezhetően olvasva Romberg értekezését a témáról – Berlinben személyesen szerette volna kikérni Romberg szakvéleményét, mivel felismerte, hogy ő maga is időszakosan hasonló érzéseket tapasztalt rohamai kapcsán. Matematikus barátjának, *Sofia Kovalevskayának* a következőképp írta le ezt a különös, roham előtti érzést:

„Olyan mértékű boldogságot érzek egy pár pillanattal, melyet addig még sosem tapasztaltam. Ezt az élményt elképzelni sem tudja a többi ember. Teljes harmóniában vagyok önmagammal és a világgal; s ez az érzés oly erős és édes, hogy ezért a

pár pillanatért az ember készségesen tíz évet adna az életéből – ha nem az egészséget.”³ [pp. 212. T. D. fordítása]

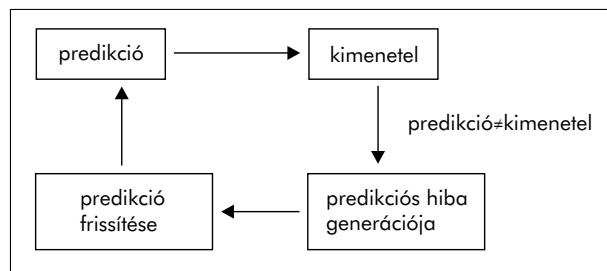
Az extatikus aurajelenségek valóban ellene szólnak a betegségek „szenvedésnyomáson” alapuló általános meghatározásának. Ez is szerepet játszott abban, hogy 1928-ban *Sigmund Freud* „hiszteroepilepsziaként” interpretálta Dosztojevszkij rohamait. Főként arra az (azóta megkérdőjelezett) adatra alapozva, hogy az író rohamai 17 éves korában, közvetlenül apja erőszakos halálát követően kezdődtek. Freud pszichoanalitikus értelmezése szerint ezek a „halálrohamok” azonosulást jelentettek az elhunytal, s azok a gyűlölt apa halálának kívánása miatti büntudatból eredő önbüntetés megnyilvánulásai¹⁰. Ez a pszichologizáló megközelítés – mely szerint az írónak nem epilepsziája, hanem konverziós zavara lenne – Dosztojevszkij rohamszemiológiájának vizsgálatával már igen korán könnyűszerrel megcáfolható volt²⁻³. A pontos diagnózist illetően azonban talán még ma sincsen konszenzus. Bár *Alajouanine* – a *Brain* folyóiratban megjelentetett dolgozatában – 1963-ban temporalis epilepsziaként interpretálta a leírt rohamokat (és az egyik legfőbb érvként az emocionális töltetű extatikus rohamok meglétét említette)^{3, 4}, *Henri Gastaut* megkérdőjelezte a parciális epilepsziára vonatkozó elképzelést⁶. A barát és szemtanú, *Strakhov* tollából származó rohamszemiológiára („...az alvás és ébrenlét határi állapotban fellépő reggeli roham előtt borzasztó rángatózás jelentkezett”⁶ [pp. 190. T. D. fordítása], „...szája hirtelen kinyílt és egy furcsa, száraz, abszurd hangot adott ki, majd eszméletét veszítve összeesett a szoba közepén... a roham következtében teste megmerevedett és habzott a szája”⁶ [pp. 188. T. D. fordítása]), azaz a rohamot bevezető masszív bilaterális myoclonus, az epilepsziás kiáltás jelensége, eszméletvesztéssel és a rohamra vonatkozó amnéziával járó rosszullétek, a test tónusos megfeszülése, a *familiáris predispozícióra* (Dosztojevszkij hároméves fia status epilepticus következtében vesztette életét, bár később többen valószínűsítik, hogy itt encephalitishez társuló szimptómás rohamokról volt szó²), valamint a *rohamok gyakori nocturnalis felléptére* rámutatva az idiopathiás generalizált epilepszia betegség retrospektív hipotézisét állította fel. Gastaut viszont az extatikus rohamok létezését határozottan elutasította, azt Dosztojevszkij irodalmi fikciójának tartotta⁶.

Izgalmas fejlemény volt, hogy három évvel később, 1980-ban *Cirignotta* és munkatársai elsőként regisztráltak EEG-vel temporalis epilepsziás aktivitást extatikus roham fennállása alatt, alátámasztva ezzel a földöntúli-numinózus eufóriaérzés ictalis természetének a valószínűségét⁵. Később

Voskuil és – az új adatokat és az addig figyelmen kívül hagyott tüneteket később már számításba vevő – Gastaut is temporalis indulású, másodlagosan generalizálódó rohamokat véleményeztek⁴, míg egy újabb közleményben *Baumann* mesialis temporalis epilepszia betegségre pontosította a retrospektív diagnózist⁴.

Az extatikus rohamok szimptomatogén zónájának temporalis lebenyre vonatkozó lokalizációs hipotézise a – Cirignotta és munkatársai⁵ által – regisztrált első, EEG-vel alátámasztott roham leírása után közel 30 évig állt fenn. Kétségtelenül logikusnak tűnt az erős pozitív emóciókkal járó extatikus aura temporalis eredetét feltételezni, mivel több más hasonló rohamtípus esetében is a limbicus rendszer részét képező temporalis lebenyt írták le szimptomatogén zónaként. Gelasztikus (nevetéssel járó) epilepsziás rohamoknál, ha azok a mediobasalis temporalis területekről indulnak, a nevetés nem csupán motoros automatizmus, hanem pozitív emocionális töltetet is kap. *Janszky* és munkatársai 22 beteget vizsgáltak, akiknek orgazmikus aurájuk volt és 19 esetben állapítottak meg temporalis eredetet. Ez az extatikus aurához hasonló intenzív boldogság- és teljességérzés megélésével járt¹¹. Bár a két aura által nyújtott élmény esetében vannak hasonlóságok, különbséggként említhető, hogy az extatikus rohammal kapcsolatos – a szakirodalomban fellelhető – betegbeszámolókra vonatkozó közlések legtöbbször, a szexuális töltet hiányával és a numinozitás érzésével magyarázza az orgazmikus és az extatikus aura közötti különbséget.

Közleményünk aktualitását talán az indokolhatja, hogy a 30 évig fennálló, az extatikus rohamokat temporalis epileptikus aktivitásként interpretáló szemlélet újabb adatok fényében megkérdőjeleződött: *Picard* és munkatársai – új hipotézist alkotva – az insularis kéreg szinkronizálódását mutatták ki az extatikus rohamok eredeteként¹². Az insularis kéreg sokrétű funkciói fMRI-vel és SPECT-tel folytatott intenzív kutatások tárgyát képezik, melyek során újabban bizonyosságot nyert, hogy a kéregterület fontos szerepet játszik nemcsak az alapvető érzelmek feldolgozásában, hanem a percepcióban, a motoros funkciók kivitelezésében és a homeosztázis fenntartásában is. Az extatikus aura vonatkozásában két másik fontos mechanizmus szerepe is kiemelendő, az öntudat kialakításának és a predikciós hibák feldolgozásának a jelenségei. Az insularis kéregnek az öntudat kialakításában betöltött alapvető szerepét *Picard* és *Craig* háromlépcsős insularis modellben foglalják össze: a posterior insula szolgáltatja a teljes test percepcióját, melynek re-reprezentációja és integrációja a midinsulá-



1. ábra. Predikciós hibakódolás az insularis cortexben

ban történik; az insula ezen középső részéből és a limbicus struktúrákból származó input révén az anterior insula a test, illetve az érzelmek teljes, integratív reprezentációjáért felelős¹². Az insularis cortex predikciós hibakódolásban betöltött szerepének mechanizmusát *Picard*¹³ alapján az 1. ábra segítségével foglalhatjuk össze.

A jövővel kapcsolatosan, a legkisebb bekövetkezési valószínűséggel is rendelkező minden eseményre vonatkozóan az agy predikciót („jóslást”, becslést) végez. Ha a várt eredmény megegyezik a bekövetkező fejleménnyel, nem állt fenn predikciós hiba. Abban az esetben azonban, ha a becsült és a tényleges kimenetel eltérő, predikciós hiba következett be, mely észlelésének és feldolgozásának irányító központjaként az anterior insularis cortex játszik szerepet. Általános értelemben így ez a kéregterület jelentős szerepet játszik az adaptációban, mivel a predikciós hibát a többi kéregterület felé reprezentálva, segít a későbbi becslések során a hasonló hibák kiküszöbölésében.

E két funkció ismeretében sikeresen értelmezhetjük az extatikus rohamok két, talán legjellegzetesebb tünetét. A fokozott, kikristályosodott öntudat okaként az anterior insula epilepsziás roham során bekövetkező hiperaktivációja adható meg; míg a szorongások eltűnése és a teljes nyugalom érzése a predikciós rendszer epilepsziás kisülések következtében beállt alulműködésének az eredményeként azonosítható¹³. Kiemelendő, hogy ez a hipotézis egy hároméves kora óta pszichomotoros epilepsziában szenvedő férfi esetében merült fel, akinek komplex parciális rohamait extatikus aura vezette be¹⁴. Nála az ictalis SPECT bal anterior insularis hiperaktivitást mutatott és a sztereo-EEG-vizsgálat is az insularis cortexben mutatott epileptikus aktivitást¹⁴. *Picard*^{12, 13} úgy érvel, hogy az irodalomban korábban ismertetett extatikus aurák során regisztrált temporalis epileptikus aktivitás nagy valószínűséggel valójában insularis cortex eredetű volt, ám az anatómiai viszonyok miatt (a temporalis lebeny gyakorlatilag fedi az insulát) a felszíni elektródák regisztrátumait tévesen temporalis epileptikus aktivitásként interpretálták. Hasonlóan az orgazmikus

aura néhány esetéhez (amennyiben azt nem követte pszichomotoros vagy grand mal típusú roszszullét), az extatikus rohamokra is az jellemző, hogy azok nemhogy nem kellemetlenek, de kifejezetten vágyott és várt események. Erre utal, hogy a Picard és Craig által közölt¹² öt beteg közül egyedül csak egy kívánt rohammentességet elérni, mivel auráját rendszeresen grand mal roham követte. A másik négy beteg pozitív, várt történésként interpretálta időszakosan megjelenő epilepsziás rohamait. Volt, aki elmondása szerint az extatikus aurának köszönhetően szűnt meg félni a haláltól; több beteg megnövekedett magabiztosságát említette pozitív változásként.

Az extatikus aurával, vagy egyéb, pozitív emocionális ictalis élménnyel járó epilepsziák sajátos

gyakorlati szempontját is meg kell említeni. A betegek betegségtudata torzulhat, tüneteiket még az orvos előtt is titkolhatják, a gyógyszeres és egyéb kezeléseken együttműködésük bizonytalan. Dostojevszkij hőst, Miskin herceget hallgatva talán ez számunkra is érthetőbbé válik:

„Mit számít, hogy ez betegség? Hát mi van abban – szűrte le végül –, hogy ez nem normális feszültség, ha maga az eredmény, az érzésnek az a pillanata, melyet immár egészséges állapotban idéz fel és vizsgál az ember, a harmónia, a szépség legfelső fokának bizonyul, és megadja a teljességnek, az egyensúlynak, a kiengesztelődésnek és az élet legfelsőbb szintézisével való, ujjongó, imádságos egybeolvadásnak mindaddig sosem hallott, sosem sejtett érzését?”⁹ [p. 229.]

IRODALOM

1. Hughes JR. Did all those famous people really have epilepsy? *Epilepsy Behav* 2005;6:115-39.
2. Rice JL. Dostoevsky and the healing art. Ann Arbor, Michigan: Ardis Publishers; 1985.
3. Alajouanine T. Dostoevsky's epilepsy. *Brain* 1963;86:209-18.
4. Baumann CR, Nobikov VPI, Regard M, Siegel AM. Did Fyodor Mikhailovich Dostoevsky suffer from mesial temporal lobe epilepsy? *Seizure* 2005;14:324-30.
5. Cirignotta F, Todesco CV, Lugaresi E. Temporal lobe epilepsy with ecstatic seizures (So-called Dostoevsky epilepsy). *Epilepsia* 1980;21:705-10.
6. Gastaut H. Fyodor Mikhailovitch Dostoevsky's involuntary contribution to the symptomatology and prognosis of epilepsy. *Epilepsia* 1978;19:186-201.
7. Horváth Zs. Dostoevsky's epileptic experiences and epilepsy representation in the light of today's neurology. *Orvostörténeti Közlemények* 2011;57:69-95. [Hungarian]
8. Tényi T. The dying horse: The contradictoriness of the self in a dream of Raskolnikov and in the breakdown of Nietzsche. *Psychiatria Hungarica* 2013;28:239-60. [Hungarian]
9. Dostojevszkij FM. A félkegyelmű. Fordította: Makai Imre. Budapest: Európa Könyvkiadó; 1973. [Hungarian]
10. Freud S. Dostojewski und die Vätertötung. In: Die Urgestalt der Bruder Karamasoff. München: Fülöp-Miller & F. Eckstein; 1928. pp. 11-36.
11. Janszky J, Szűcs A, Halász P, et al. Orgasmic aura originates from the right hemisphere. *Neurology* 2002;58:302-4.
12. Picard F, Craig AD. Ecstatic epileptic seizures: A potential window on the neural basis for human self-awareness. *Epilepsy Behav* 2009;16:539-46.
13. Picard F. State of belief, subjective certainty and bliss as a product of cortical dysfunction. *Cortex* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2013.01.006>
14. Landtblom A-M, Lindehammar H, Karlsson H, Craig AD. Insular cortex activation in a patient with „sensed presence”/ecstatic seizures. *Epilepsy Behav* 2011;20:714-8.

PNEUMOCOCCUS MENINGITIS VÁRANDÓSSÁG SORÁN

SCHAREK Petra¹, JEKKEK Csilla², BUDAI József³, SZILASI Zsuzsanna⁴, HELFERICH Frigyes⁴, ÁRVA Ilona⁵, VÁRADI András⁵, LÉTAY Erzsébet⁶, KATONA Katalin⁶, RÓKUSZ László¹

¹MH Honvédkórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

³Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Neuroinfektológiai Osztály, Budapest

⁴MH Honvédkórház, Fül-Orr-Gégészeti Osztály, Budapest

⁵MH Honvédkórház, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Budapest

⁶MH Honvédkórház, Mikrobiológiai Részleg, Budapest

Kapcsolódó



cikk online

A bakteriális meningitis életet veszélyeztető, sürgősségi kórkép. Becsült incidenciája 2,6–6/100 000 felnőtt lakos/év a fejlett országokban, leggyakoribb kórokozók a *Streptococcus pneumoniae* és a *Neisseria meningitidis*.

A 33 éves 24 hetes multigravida fülfájdalom, fejfájás, láz, később társuló tudatzavar miatt került kórházi felvételre. A lumbálpunkcióval nyert liquor kémiai vizsgálata bakteriális meningitisre utalt, a liquor latex agglutinációs vizsgálatával, a kenet mikroszkópos vizsgálatával és tenyésztéssel *S. pneumoniae* kóroki szerepe igazolódott. Intubálás és intenzív terápiás kezelés mellett ceftriaxon- és adjuváns dexametaszonkezelésben részesült. Koponya-CT-vizsgálat bal oldali krónikus mastoiditis akut exacerbációját igazolta, ezért góctalanításként mastoidectomiát végeztek. A beteget extubálást követően mobilizálták, majd összesen 14 napig tartó antibiotikum-kezelést követően emittálták, maradványtünetként minimális vezetékes halláscsökkenést észleltek.

A kezelés során a magzat állapotát rendszeresen ellenőrizték, eltérést nem találtak. A beteg várandósságának 39. hetében per vias naturales egészséges gyermeknek adott életet.

Esetünk a szakmák közötti együttműködés és az agytályog megelőzése, illetve az infekció fenntartásának megelőzése céljából végzett góctalanítás fontosságára is felhívja a figyelmet.

Kulcsszavak: *Streptococcus pneumoniae*, meningitis, várandósság

PNEUMOCOCCAL MENINGITIS IN A PREGNANT WOMAN

Scharek P, MD; Jekkel Cs, MD; Budai J, MD; Szilasi Zs, MD; Helferich F, MD; Arva I, MD; Váradi A, MD; Létay E, MD; Katona K, MD; Rókus L, MD

Ideggyógy Sz 2014;67(1-2):56–58.

Bacterial meningitis is a life-threatening disease. The incidence of meningitis is about 2.6-6 cases per 100.000 adults per year in developed countries. The most common causative microorganisms are *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis*.

A 33-year-old multigravida, at 24 week of gestation was admitted to the hospital because of ear pain, headache, fever and confusion. Lumbar puncture was performed and cerebrospinal fluid analysis showed signs of bacterial meningitis. Latex agglutination test was positive for *S. pneumoniae*, Gram-positive diplococci have been seen under microscope and later cultivation verified *S. pneumoniae* as the causative agent. After ceftriaxone, dexamethasone administration and treatment in intensive care unit, left side mastoidectomy was performed since cranial computed tomography showed acute exacerbation of chronic mastoiditis on the left side. After extubation, mobilisation and 14 days antibiotic treatment the patient, who had residual hearing loss on the left side, was discharged from the hospital. During the treatment the foetal parameters were normal. The patient at 39 week of gestation gave birth to a healthy infant.

Forty-eight case reports have been published in this topic around the world until April, 2012. The most common causative agents were *S. pneumoniae* and *Listeria monocytogenes*. Because of the little amount of data, it is hard to appreciate the actual incidence and prognosis of this life-threatening illness both for mother and infant. As far as we know this is the first published case report of meningitis during pregnancy in Hungary.

By this article we would like to draw attention to the importance of teamwork, of prevention of brain abscess formation and of the removal of the infection's focus.

Keywords: *Pneumococcus*, meningitis, pregnant woman

Levelező szerző (correspondent): Dr. SCHAREK Petra, MH Honvédkórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály; 1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. Telefon: (06-1) 465-1800, e-mail: sharekp@hotmail.com.

Érkezett: 2013. január 22. Elfogadva: 2013. február 12.

www.elitmed.hu

A közösségben szerzett bakteriális meningitis életet veszélyeztető, sürgősségi kórkép. A szisztémásan alkalmazott antibiotikumok használata előtt letalitása 100% volt¹. Becsült incidenciája a fejlett országokban 2,6–6/100.000 felnőtt lakos/év². A betegség letalitása az adekvát kezelés ellenére is 25% körül mozog. Átmeneti és tartós neurológiai károsodás a túlélők 21–28%-ában igazolható³. A fejlett országokban a leggyakoribb kórokozók a *Streptococcus pneumoniae* és a *Neisseria meningitidis*².

Várandósság során a placenta és a magzat citokintermelésének hatására az immunreakciók megváltoznak, ami általában nem jelenti a különböző fertőző betegségekkel szembeni nagyobb fogékonyságot és ezen betegségek súlyosabb lefolyását sem, kivéve például az influenzavírusok vagy a *Listeria monocytogenes* okozta kórképeket^{2, 4}. Várandósság során a B csoportú *Streptococcus*-fertőzések incidenciája kétszerese a nem várandós populációban tapasztalt előfordulási gyakorisághoz képest, míg invazív *S. pneumoniae*-fertőzés esetén nincs különbség az incidenciát tekintve. Úgy tűnik, hogy egyik típusú *Streptococcus*-fertőzés sem okoz súlyosabb lefolyású betegséget, mint amelyet a nem várandós populációban észlelünk. Bár várandósság során az anya állapotát ezek a fertőzések nem befolyásolják, a magzati és újszülöttkori halálozás gyakoribb az átlagpopulációhoz képest⁴.

A nemzetközi irodalomban 48 bakteriális meningitis esetet írtak le várandósság során. A leggyakoribb kórokozók a *S. pneumoniae* (31) és a *L. monocytogenes* (hét) voltak. A többi esetet *N. meningitidis* (kettő), *Haemophilus influenzae* (kettő), A, illetve B csoportú *Streptococcus* (2-2), *Neisseria gonorrhoea* (kettő) és *Pasteurella multocida* (egy) okozta².

A pneumococcuseredetű meningitisekben az összes leírt esetben az anya multigravida volt, a leggyakoribb predisponáló tényező az otitis és a sinusitis voltak. Tizenhét esetben (59%) a harmadik trimeszterben alakult ki a betegség. Az anyai halálozás 28%-os volt és 11 (38%) eset vetéléshez, koraszüléshez vagy neonatalis halálhoz vezetett. Úgy tűnik, hogy az anya szempontjából az első trimeszterben lezajlott fertőzés a legjobb prognózis – ötből egy esetben sem történt halálozás, azonban ötből három esetben történt spontán abortusz. A magzat részéről tehát ez az időszak a legveszélyesebb².

A kórokozó spektrum alapján elmondható, hogy a várandósság alatt jelentkező bakteriális meningitis esetén az empirikusan adott antibiotikumnak hatásosnak kell lennie a *S. pneumoniae* és a *L. monocytogenes* baktériumokkal szemben is. Az adjuváns dexamethason adásakor várandósság esetén is kevés mellékhatás alakul ki, jótékonyan befo-

lyásolja a pneumococcus meningitis lefolyását, ezért alkalmazása gravidáknak is ajánlott².

Esetismertetés

A 33 éves multigravida, várandós nőbeteg anamnézisében korábbi lényeges betegség nem szerepel. 2012. február 25-én bal fülének és homlokának fájdalma alakult ki nagyfokú gyengeség kíséretében. Másnap telefonon kért családjától segítséget, akik mentőt hívtak. A mentőegység kiérkezésekor az anya, hipotenzió mellett lázas, agitált volt, hányt, kontaktusba nem volt vonható. A beteget a MH Honvédkórház Szülészeti-Nőgyógyászati szakambulanciáján vizsgálták, ahol 24. hetes intakt graviditást igazolódott. A súlyos állapot hátterében szülészeti okot kizártak. További ellátás céljából a MH Honvédkórház Sürgősségi Betegellátó Osztályára szállították a beteget. Ekkor vérnyomása 130/80 Hgmm, pulzusa 46/min, légzésszáma 16/min, oxigénszaturációja 97%, hőmérséklete 37,1 °C, Glasgow-kóma-skála szerinti pontszámai 4-2-3 voltak. Belgyógyászati vizsgálat során kóros eltérés nem igazolódott. Neurológiai státusából szabad tarkó, meningealis izgalmi jelek hiánya, jobb oldalon tágabb, fénymerev pupillák emelhetők ki. A beteg verbális kontaktusba nem volt vonható, nyugtalan, agitált volt. Koponya-CT-vizsgálattal mindkét oldali sinusitis maxillaris, sinusitis ethmoidalis, bal oldali krónikus mastoiditis akut exacerbatiója, bal oldali otitis media igazolódott. A laboratóriumi eredmények közül vércukor 6,2 mmol/l, fehérvérsejt 15,6 G/l, neutrophil 90,9%, hemoglobin 87 g/l, thrombocyta 137 G/l, CRP 135 mg/l, Na 135 mmol/l, K 3,0 mmol/l emelhető ki, megtartott vese- és májfunkció mellett. A liquorvizsgálat eredménye fehérvérsejt 11 730/3 µl (neu 99%, ly 1%), vörösvérsejt 0/3 µl, fehérje 6250 mg/l, cukor 0,0 mmol/l volt. Intubálás és intenzív terápiás ellátás mellett hemokultúra levételét követően, bakteriális meningitis alapos gyanúja miatt, empirikusan 2×2 g ceftriaxon és 4×8 mg dexamethason adását kezdték. Infektológiai konzílium a megkezdett terápiát és a góctalanítás szükségességét jóváhagyta. Fül-orr-gégészeti vizsgálatot követően bal oldali mastoidectomiát végeztek. Ezt követően folytatódott a beteg intenzív terápiás ellátása. Időközben a liquor-late-xagglutináció *Streptococcus pneumoniae* kóroki szerepét igazolta, a kenetben Gram-pozitív diplococcusok látszódtak. Február 28-án a liquorból *S. pneumoniae* tenyésztett (penicillin MIC 0,012 µg/ml, ceftriaxon MIC 0,006 µg/ml). Hemokultúrából kórokozó baktérium nem nőtt. Az alkalmazott terápia mellett a beteget február 29-én extubálták, már-

cius 3-án tudata feltisztult, mobilizálását megkezdtek. Március 5-én a beteget az Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet Neuroinfektológiai Osztályára szállították további kezelés céljából, ahonnan, összesen 14 napig tartó antibiotikum-kezelést követően, március 10-én gyógyultan bocsátották otthonába. Ápolása alatt a magzat fejlődése végig zavartalan volt. A beteg április 23-án audiológiai-otoneurológiai szakrendelésen jelent meg, ahol bal oldalon minimális vezetések halláscsökkenést állapítottak meg, ép percepcióval. Az anya június 14-én egészséges leánygyermeknek adott életet, aki azóta is jól fejlődik. Jelenleg az anya a bal fülére még mindig kicsit tompábban hall, egyebekben panaszmentes.

Megbeszélés

Láz, fejfájás, tudatzavar észlelésekor várandós anyák esetében is gondolni kell purulens meningitisre még tarkókööttség és egyéb meningealis izgalmi jelek hiányában is. A nemzetközi irodalomban leírt esetek alapján a kórokozó spektrum hasonló, de előfordulási gyakoriságuk eltérő a nem várandósokhoz viszonyítva. A meningitis kezelése azonban szintén az antibiotikum, az agnyomáscsökkentő, az egyéb szupportív terápián és szükség esetén a góctalanításon alapszik.

Esetünkben az antibiotikum-választás szempontjai az alábbiak voltak:

Figyelembe véve a beteg megváltozott immunstatusát és azt, hogy 2011-ben hazánkban az invazív mintákból származó *S. pneumoniae*-törzsek 97,6%-a volt ceftriaxonérzékeny, a választandó empirikus antibiotikum-kombináció az ampicillin (*L. monocytogenes*), ceftriaxon (érzékeny *S. pneumoniae*), vancomycin (rezisztens *S. pneumoniae*) lett volna.

Tekintettel arra, hogy a beteg vezető panasa a bal fülének és homlokának fájdalma volt, és a koponya-CT-vizsgálat bal oldali krónikus mastoiditis akut exacerbációját igazolta, a *L. monocytogenes* kóroki szerepét elvetettük.

Figyelembe véve azt, hogy a vancomycin használata várandósság során III-as evidenciájú és átjut a placentán, úgy ítéltük meg, hogy az antibiotikum magzatra kifejtett káros hatásának nagyobb a kockázata, mint annak a valószínűsége, hogy a kórokozó ceftriaxonrezisztens *S. pneumoniae* lesz⁵.

Így az infektológiai konzílium során jóváhagytuk a ceftriaxon-monoterápiát. A mikrobiológiai vizsgálatok később igazolták gondolatmenetünk helyességét.

A vénás szteroid is fontos része a kezelésnek agnyomáscsökkentő hatása miatt. Várandósság során az első trimeszterben történő alkalmazásakor gyakrabban észleltek az újszülöttekben szájpada-sadékat. Ennek ellenére használata pneumococcus meningitis esetén javítja az anya túlélését, így alkalmazása haszon-kockázat elemzés alapján elengedhetetlen².

Tudomásunk szerint az általunk ismertetett eset az első terhességi meningitis Magyarországon.

Hazánkban minden meningitis kötelezően bejelentendő, azonban a bejelentőlapon nem szerepel külön kérdésként az, hogy a női beteg aktuálisan várandós volt-e vagy sem. Emiatt nem állnak rendelkezésünkre erre vonatkozó hazai epidemiológiai adatok. Ahhoz, hogy fel tudjuk mérni a Magyarországon előforduló terhességi meningitisek előfordulási gyakoriságát és a betegség kimenetelét, szükséges a bejelentő lap megváltoztatása.

Esetünk a szakmák közötti együttműködés és az agytályog megelőzése, illetve az infekció fenntartásának megelőzése céljából végzett góctalanítás fontosságára is felhívja a figyelmet.

IRODALOM

1. Schwentker FF, Gelman S, Long PH. The treatment of meningococcal meningitis with sulfanilamide. JAMA 1984;251:788.
2. Adriani KS, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Bacterial meningitis in pregnancy: report of six cases and review of the literature. Clinical Microbiology and Infection 2012; 18:4.
3. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 1993;328:21.
4. Deutscher M, Lewis M, Zell ER, et al. Incidence and severity of invasive Streptococcus pneumoniae, Group A Streptococcus, and Group B Streptococcus infections among pregnant and postpartum women. Clinical Infectious Diseases 2011;53:114-23.
5. Laiprasert J, Klein K, Mueller BA, et al. Transplacental passage of vancomycin in noninfected term pregnant women. Obstetrics & Gynecology 2007;109:1105-10.

SLEEP-EEG IN DIZYGOTIC TWINS DISCORDANT FOR WILLIAMS SYNDROME

Róbert BÓDIZS¹, Ferenc GOMBOS², Katalin SZŐCS³, János M. RÉTHELYI³, Patrícia GERVÁN²,
Ilona KOVÁCS²

¹Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest

²Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Általános Lélektani Tanszék, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

ALVÁS-EEG WILLIAMS-SZINDRÓMÁRA DISCORDANS KÉTPETÉJŰ IKREKNÉL

Bódizs R, PhD; Gombos F, MSc; Szőcs K; Réthelyi MJ, PhD; Gerván P, PhD; Kovács I, PhD, DSci

Ideggyogy Sz 2014;67(1-2):59-68.

Background and purpose – Reports on twin pairs concordant and discordant for Williams syndrome were published before, but no study unravelled sleep physiology in these cases yet. We aim to fill this gap by analyzing sleep records of a twin pair discordant for Williams syndrome extending our focus on presleep wakefulness and sleep spindling.

Methods – We performed multiplex ligation-dependent probe amplification of the 7q11.23 region of a 17 years old dizygotic opposite-sex twin pair discordant for Williams syndrome. Polysomnography of laboratory sleep at this age was analyzed and followed-up after 1.5 years by ambulatory polysomnography. Sleep stages scoring, EEG power spectra and sleep spindle analyses were carried out.

Results – The twin brother showed reduced levels of amplification for all of the probes in the 7q11.23 region indicating a typical deletion spanning at least 1.038 Mb between FKBP6 and CLIP2. The results of the twin sister showed normal copy numbers in the investigated region. Lower sleep times and efficiencies, as well as higher slow wave sleep percents of the twin brother were evident during both recordings. Roughly equal NREM, Stage 2 and REM sleep percents were found. EEG analyses revealed state and derivation-independent decreases in α power, lack of an α spectral peak in presleep wakefulness, as well as higher NREM sleep σ peak frequency in the twin brother. Faster sleep spindles with lower amplitude and shorter duration characterized the records of the twin brother. Spectra show a striking reliability and correspondence between the two situations (laboratory vs. home records).

Conclusion – Alterations in sleep and specific neural oscillations including the α/σ waves are inherent aspects of Williams syndrome.

Háttér és célok – A Williams-szindrómára concordans és discordans ikrekről eddig közölt esettanulmányok adásak maradtak az alvászélettani sajátosságok elemzésével. Célunk ezt a hiányt pótolni egy Williams-szindrómára discordans ikerpár alvásregisztrátumainak elemzésével, miközben vizsgálatunkat az elalvás előtti ébrenlétre és az alvási orsózás sajátosságaira is kiterjesztjük.

Módszerek – A 17. életévükben járó, kétpetéjű, eltérő nemű és Williams-szindrómára discordans ikrek 7q11.23 kromoszómaregióit multiplex ligációfüggő próba amplifikációs eljárással vizsgáltuk. Az alváslaboratóriumban készült poliszomnográfias felvételen, valamint a másfél évvel ezután megismételt ambuláns poliszomnográfias regisztrátumban az alvásstádiumokat, az EEG-teljesítményt és az alvási orsózást elemeztük.

Eredmények – A fiú ikertestvér eredményei valamennyi próbában csökkent amplifikációt mutattak, ami tipikusnak mondható, legalább 1,038 Mb kiterjedésű, az FKBP6 és CLIP2 között elhelyezkedő deléción. A lánytestvér eredményei normál másolatszámokat eredményeztek a vizsgált régióban. A fiútestvér mindkét regisztrátumában alacsonyabb szintű alvásidőt és hatékonyságot, valamint emelkedett lassú hullámú alvási arányt találtunk a lánytestvérhez képest. A NREM, a 2. stádiumú és a REM-alvási arány az ikertestvérekben megközelítőleg egyenlő szintű volt. Az EEG-elemzések az α -teljesítmény állapot- és elvezetésfüggetlen csökkenését, az elalvást megelőző ébrenlétben hiányzó spektrális α -csúcsot, továbbá a NREM-fázisban magasabb spektrális σ csúcsfrekvenciát tártak fel a fiútestvér felvételeiben. Magasabb frekvenciájú, alacsonyabb amplitúdójú és rövidebb időtartamú alvási orsókat is megfigyeltünk a fiútestvér felvételeiben. A spektrumok figyelemreméltó egyezést mutattak a két helyzet (laboratórium vs. otthon) között.

Következtetések – Az alvásban, valamint a specifikus α/σ hullámokat érintő – neurális oszcillációkban bekövetkező módosulások a Williams-szindróma inherens részét képezik.

Keywords: Williams syndrome, 7q11.23 microdeletion, sleep EEG, sleep spindles, α waves, dizygotic twins

Kulcsszavak: Williams-szindróma, 7q11.23 microdeletio, alvás-EEG, alvási orsók, α -hullámok, kétpetéjű ikrek

Correspondent: Dr. Róbert BÓDIZS, Institute of Behavioural Sciences, Semmelweis University; 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Phone: (06-1) 210-2953, fax: (06-1) 210-2955. E-mail: bodrob@net.sote.hu

Érkezett: 2013. január 29. Elfogadva: 2013. március 6.

www.elitmed.hu

Sleep architecture and/or sleep EEG spectral parameters were shown to be altered in several developmental disabilities, including autism, Asperger syndrome, Down syndrome, fragile X syndrome and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)¹⁻⁴.

Williams syndrome (WS) is a genetically determined developmental disorder linked to a micro-deletion of 25 to 28 genes on chromosome 7q11.23 and characterized by mild to moderate mental retardation, learning difficulties, cardiovascular abnormalities, high sociability and empathy and a distinctive cognitive-linguistic profile^{5, 6}. Perhaps this latter aspect is the most interesting for cognitive research: severe visual-spatial deficits and relative strength in expressive language^{7, 8}. As overactivity and shortened attention span are typical in WS, it is not surprising that more than 50% of WS individuals are diagnosed with ADHD as well^{9, 10}.

Although subjective reports suggest a particularly high level of sleeping difficulties in WS, alterations of actigraphic and polygraphic sleep were only scarcely investigated. Previous studies reported difficulties in initiating and maintaining sleep, increased slow wave sleep, decreased REM sleep and periodic leg movements during sleep in those children with WS whose parents reported sleep problems¹¹. Actigraphic studies¹² and polysomnographic investigations^{13, 14} suggest the continuity of most of these problems into the postpubertal ages, however the data is still incomplete and scarce. Additionally, sleep EEG spectra was shown to be characterized by increased frontally-derived delta activity as well as by decreased α and σ power in both NREM and REM sleep¹³. Last, but not least a special alteration in the spectral profile of the 8–16 Hz NREM sleep EEG of WS subjects was also reported. This altered profile was characterized by decreased α /low σ activity, redistribution of power toward higher σ frequencies as well as higher spectral peak frequencies in the 8–16 Hz range¹⁵.

As there is unequivocal evidence for the thesis that psychosocial, socioeconomic and environmental factors may substantially influence brain development, neural activity and behaviour^{16, 17}, studies on twin pairs discordant for WS provide a unique opportunity for revealing anatomical, physiological or cognitive alterations specific to this syndrome. Twin pairs concordant and discordant for WS have been reported in the literature. In line with unequal homologous recombination as the cause and the 100% penetrance of this genetic syndrome, monozygotic twins were shown to be concordant, while dizygotic twins discordant for WS¹⁸⁻²². No twin study reported sleep behaviour or physiology in subjects

with WS before. Here we report the laboratory and ambulatory polygraphic sleep of an opposite sex twin pair discordant for WS. Our focus is on the macrostructure of sleep and on the EEG profiles of our subjects. We aim to confirm the reproducibility and reliability of the recently reported differences in sleep structure and EEG spectra of subjects with WS compared to the typically developing (TD) ones^{13, 15} in the twin pair discordant for WS, but sharing socioeconomical and environmental factors with potential developmental and sleep-related relevance. In order to achieve this goal we first present a detailed picture of the sleep laboratory records of the twin pair previously enrolled in the polysomnographic and spectral EEG studies of WS^{13, 15}. Here we pay special attention to previously reported peculiarities in the sleep physiology of WS subjects^{11, 13, 14} in order to test whether these features are reflected in the differences between the twin with WS and his TD sister. Furthermore, we aim to test the reliability of these findings by repeating polysomnography after a period of 1.5 years in the twins' home, using an ambulatory recording device. Such tests of reliability are rarely used in the sleep studies of the developmentally disabled population¹⁵, but are particularly relevant in discerning the individual sleep EEG profiles in twin studies^{15, 23}. In previous reports we focused on WS- vs. TD NREM and REM sleep EEG band power differences as well as on 8–16 Hz NREM sleep EEG spectral profiles. Neither data on WS-specific EEG activity in wakeful resting conditions, nor a detailed analysis on NREM sleep EEG spindling (spindle densities, durations and amplitudes) was given. In this case study we provide preliminary information on these aspects using the data of the twin pair included in previous studies^{13, 15}.

Case history

There was no previous history of genetic disorders in the family of the twins investigated in this study. The mother was a 33-year-old primipara receiving standard pregnancy care, the twin pregnancy was diagnosed by ultrasonography during the 10th gestational week. The twins were delivered *per vias naturales* preterm on the 35th weeks after a high risk pregnancy in 1991. Both twins required rehospitalization during the first months of their life due to growth delay and bronchopulmonary infections.

CASE 1

The boy weighed 2.250 grams at birth. Pediatric examination after birth revealed dysmorphic body

features and a varus foot, the latter required orthopaedic examination and physiotherapy. Because of the dysmorphic body features he was tested for metabolic disorders, yielding negative results. The chromosome examination indicated normal karyotype. At the age of 13 months the parents experienced abnormal facial twitching and on one occasion tonal-clonal movement of the lower limb. The subsequent electroencephalographic examination showed abnormal epileptic activity, the patient received low dose phenobarbital and primidone medication until the age of six years. He underwent right side orchidectomy because of cryptorchism in 1996. Cardiologic examination in 1998 showed mitral prolapse and grade I. mitral insufficiency, this was controlled later throughout his life, and he received endocarditis prophylactic treatment.

As an infant the boy showed slow gross motor development, he started sitting up at 18 months of age, standing at 19 months of age, and walking when he was three. The fine motor development was also delayed and his fine-motor deficits persisted throughout his life (e.g. clumsy grasping). Language development was also atypically slow, he performed only babbling at the age of three years, started to say distinct basic words at 4.5 and to talk fluently at 5.5 years of age. Based on the symptoms of mental retardation, hypermotility, and mitral insufficiency, the diagnosis of WS was established in 1998, by a positive fluorescent in situ hybridization (FISH) test.

At the age of 16 years, neuropsychological investigation found mild mental retardation, poor visuo-spatial abilities, visual memory deficits. His language perception and production was sufficient, although he expressed himself in simple sentences. He attended a special primary and secondary school for mentally disabled children. In 2010 abdominal ultrasonography and computer tomography showed a coarctation of the abdominal aorta. Due to the good general status no surgical intervention was necessary, antihypertensive therapy was initiated. He passed away unexpectedly due to sudden death in May 2011, autopsy confirmed cardiomy and acute heart failure.

CASE 2

The sister of the patient weighed 2.350 grams at birth. She showed no sign of developmental disorder or delay during her childhood. She attended normal public schools and performed at a good academic level. At the age of 21 years she is a college student.

Methods

GENETIC ANALYSES

The twins were tested for WS at the age of seven years with FISH of the elastase (ELN) gene as part of the routine clinical genetic diagnostic procedure. To further characterize and specify the extent of copy number variation, i.e. the size of the hemideletion of the affected twin, we performed multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) using the SALSA MLPA KIT P029-A1 (MRC-Holland, Amsterdam, The Netherlands) according to the established protocol^{24,25}. The MLPA reaction, a robust and reliable method, is based on the hybridization of specific oligonucleotide probes to the sample DNA and the consequential amplification of the hybridized targets after ligation. Amplification fragments can be separated and quantified afterwards using capillary electrophoresis. The P029-A1 assay contains probes for the following genes in the 7q11.2 chromosomal region: FKBP6, FZD9, TBL2, STX1A, exons 1,6,20, and 33 in ELN, LIMK1, RFC2, and two loci in CLIP2. The probe mix also contains 20 reference probes.

LABORATORY POLYSOMNOGRAPHY

Sleep was recorded in 2008 in the laboratory for two consecutive nights, according to the subjects sleeping habits (lights on and lights off at the preferred time of the subjects). Electroencephalograms (EEG) according to the 10-20 system²⁶ at 18 recording sites (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2) referred to the contralateral mastoids, left and right electrooculograms (EOG) with electrodes placed at the left and right outer canthi (contralateral mastoid reference), respectively, as well as bipolar submental electromyograms (EMG), electrocardiograms (ECG), and accelerometry-based left and right leg movement detections were carried out. Gold-coated Ag/AgCl electrodes fixed with EC2 Grass Electrode Cream (Grass Technologies, USA) served for EEG recordings, while EOG, EMG and ECG recordings were performed with disposable electrodes (T40/80, Telic S.A., Spain). Impedances for the EEG electrodes were kept below 5 k. Signals were collected, pre-filtered, amplified and digitized at a sampling rate of 249 Hz/channel by using the 30 channel Flat Style SLEEP La Mont Headbox with implemented second order filters at 0.5 Hz (high pass) and 70 Hz (low pass) as well as the HBX32-SLP 32 channel preamplifier (La Mont Medical Inc. USA). An additional 50 Hz digital

notch filtering performed by the DataLab acquisition software (Medcare, Iceland) was carried out before data conversion (European Data Format or EDF)²⁷. EEG channels were re-referenced to the mathematically-linked mastoids before quantitative EEG analyses.

Sleep recordings were visually scored according to standard criteria²⁸ in 20 second epochs. The following definitions were used for sleep architecture evaluation: sleep efficiency (calculated as the percent of sleep duration / the time in bed), wake time after sleep onset (WASO), as well as NREM, Stage 1, Stage 2, slow wave sleep (SWS, defined as the amount of time in Stages 3 and 4) and REM sleep percent.

The sleep architectural data of the twins was compared with group means (expected values) of WS (N=9) and TD (N=9) subjects (data from ref. 13). Deviations from the confidence intervals (± 1.96 SE) were considered as a significant.

Next the 4 second epochs containing artefactual sleep EEG were manually removed before further automatic sleep EEG analyses. Average power spectral densities were calculated by a mixed-radix Fast Fourier Transformation (FFT) algorithm applied to the 50 percent overlapping, Hanning-tapered, artefact-free 4 second (996 points) epochs of whole night stages 2–4 NREM sleep and REM sleep separately. Moreover, the Individual Adjustment Method (IAM) of sleep spindle analysis²⁹ was used to unravel the potential peculiarities of sleep EEG spindling in WS. In short the principle of sleep spindle detection is the idea that individual spindles are those groups of waves which last at least 0.5 seconds and contribute to one or two of the major peaks in the 9–16 Hz average amplitude spectra of NREM sleep EEG. Individual-specific spectral peaks were formalized by calculating the zero crossing points of their second order derivatives. The EEGs recorded during presleep wakefulness were first subjected to Independent Component Analysis (ICA) in order to reduce the movement artefacts and keep as much records for analysis as possible. After ICA-based artefact filtering a visual decision on further spectral analyses was made on a 4 second basis. Spectral analysis followed the procedure described above.

AMBULATORY POLYSOMNOGRAPHY

On the follow up, after 1.5 years (2009) subjects' sleep was recorded at their homes by using ambulatory home polysomnography. Sleep recordings on two consecutive weekend nights were performed according to the subjects sleeping habits. We used a

portable 32 channel SD LTM Headbox together with a BRAIN QUICK System PLUS software (Micromed, Italy) for polysomnographic data recording. EEG and polygraphic data was high-pass filtered at 0.15 Hz and low-pass filtered at 1500 Hz (both 40 dB/decade). Data were collected with an analogue to digital conversion rate of 4096 Hz/channel (synchronous, 16 bit). A further 40 dB/decade anti-aliasing digital filter was applied by digital signal processing (firmware) which low pass filtered the data at 124 Hz. Subsequently, the digitized and filtered EEG was undersampled and stored on a sampling rate of 1024 Hz. The analyses were similar to the ones used in the laboratory sleep study: EDF-converted EEG-signals classified into *Rechtschaffen* and *Kales*²⁸ stages (20 s) were broken into 4 second (4096 points) epochs, artefactual ones removed and the remaining ones subjected to FFT. Average spectra of whole night NREM (Stages 2–4) and REM sleep were calculated by averaging the periodograms of Hanning-tapered and 50% overlapping epochs, re-referenced to the mathematically-linked mastoids. Last, but not least we used the IAM of sleep spindle analysis in order to characterize sleep spindling in the ambulatory records. Presleep wakefulness was cleaned from artefacts by removing critical ICA-components, then visually screened and subjected to spectral analysis as described above.

Sleep architecture of the twins was compared to the group means of WS (N=20) and TD (N=20) subjects (data from ref. 15). Deviations from the confidence intervals were considered as significant alterations.

Results

GENETIC ANALYSES

Using the MLPA reaction the DNA sample of the twin brother showed reduced levels of amplification for all of the probes in the investigated region, thus he was a carrier of a typical deletion spanning at least 1.038 Mb between FKBP6 (7:72742167-72772634) and CLIP2 (7:73703805-73820273). The deletion of genes outside this chromosomal region could not be tested with this assay. The results of the twin sister showed normal copy numbers in the investigated region.

SLEEP ARCHITECTURE

When compared to his TD sister the WS twin had lower sleep efficiency, higher WASO, and higher SWS percent in the laboratory. In contrast the WS

and the TD twins were characterized by similar NREM and REM sleep percents in their laboratory records (**Figure 1.**). The WS subject had only three sleep cycles during the night, while his TD sister had four. Differences in REM sleep latency might reflect a skipped first REM phase in the TD twin (**Figure 2.**). When using group averages as a reference (N=9 WS subjects) the sleep structure of the WS twin was close to the WS group means in terms of relative S1, S2, SWS and REM values. However, the WS twin had lower sleep efficiency as well as higher WASO and NREM sleep percent than the expected WS values. In contrast, the sleep architecture of the TD twin was close to the TD means (N=9 TD subjects) in terms of sleep efficiency, WASO and S1, but an increased NREM and SWS as well as decreased REM sleep was also observed (**Figure 1.**).

The one year follow-up (ambulatory recording) confirmed the striking differences in sleep efficiency, WASO, and SWS between the twins (**Figure 1.**). It is interesting that both subjects had seven sleep cycles during their ambulatory home recordings (**Figure 2.**). Likewise in the laboratory records the twins had similar NREM and REM sleep values in the one year follow-up.

When using WS and TD group means (20 WS and 20 TD subjects participating in ambulatory sleep recording studies) as references the WS twin had a more fragmented sleep (low sleep efficiency, high WASO) and lower S2 value than his counterparts. NREM sleep, S1, SWS and REM sleep were close to the expected WS values (**Figure 1.**). The sleep architectural measures of the TD twin were close to the expected values based on group means of ambulatory home-recorded sleep data of other TD subjects (**Figure 1.**).

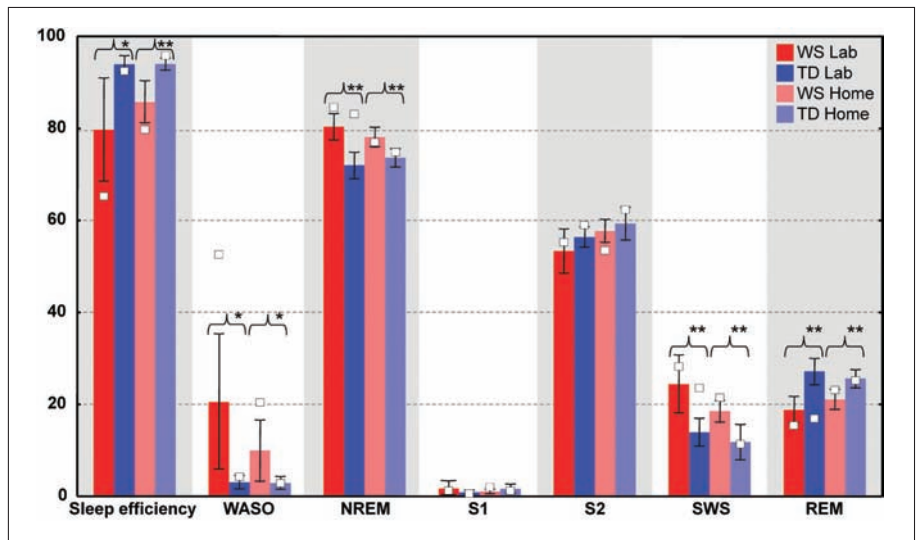


Figure 1. Individual sleep architectural values (%) of the twins visualized on box plots of group values (%). Individual values are open squares (□). Group values are based on the subjects involved in a previous study¹⁵. Significant group differences are indicated as follows: * $p < .05$, ** $p < .01$

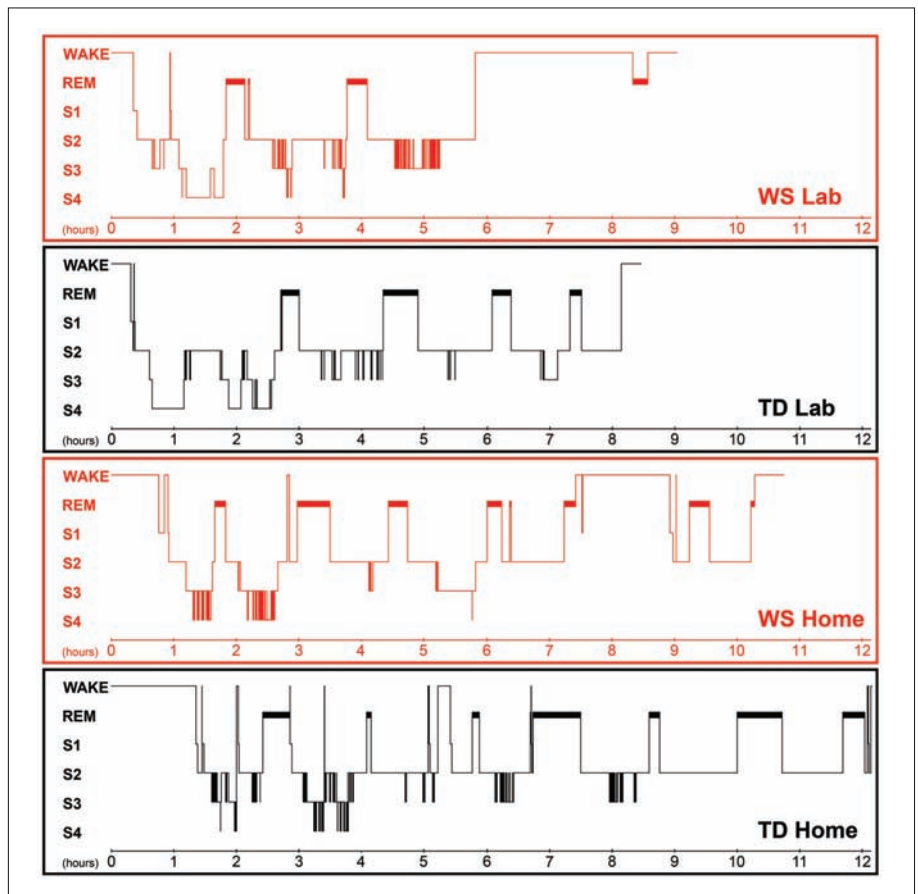


Figure 2. Hypnograms of the twins referring to laboratory and home sleep. The 1st and the 3rd graphs depict the sleep architecture of the laboratory and home sleep of the WS twin, respectively. The 2nd and the 4th graphs depict the laboratory and the home sleep of the TD twin, respectively

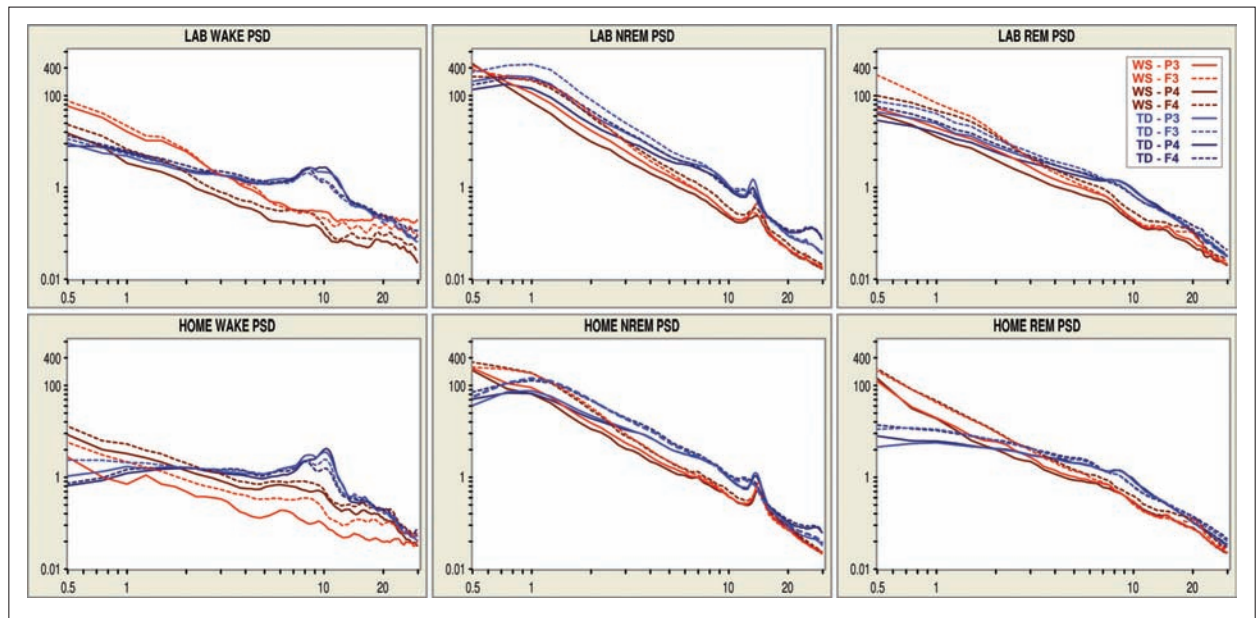


Figure 3. Double logarithmic plots of the EEG spectra in different behavioural states and recording nights. Red lines indicate plots of the WS twin, while blue lines indicate plots of the TD twin

EEG SPECTRA

Wakefulness NREM sleep and REM sleep were characterized by striking stability in terms of their individual- and state-specific EEG spectra. This is evidenced by the visual inspection of **Figure 3**. As regarding the comparison of the overall EEG spectra of the twins, the 3 to 30 Hz power of the WS twin was lower than the 3–30 Hz power of the TD twin in both wakefulness and sleep. A clear-cut, state-independent difference in EEG power is evident for the frequencies roughly corresponding to the α band (8–12 Hz).

State-specific spectral EEG differences between the twins are evident in the NREM sleep EEG σ (12–15 Hz) range. Spectral peak frequency (corresponding to NREM sleep EEG spindling) is higher in the WS than in the TD twin in both records. Moreover, a slowing of spindling in the frontal (anterior) derivations of the TD twin is evident in both records, while there is no sign for a similar phenomenon in the WS twin. As regarding higher frequencies during NREM sleep, the striking beta peak (~28 Hz) is present in the TD twin but not in the WS twin.

Other state-specific differences are related to the lack of the α peak in the presleep records of the WS twin. This contrasts the presence of the clear-cut α peaks of the TD twin in her presleep records.

Differences in lower frequencies could be informative in NREM sleep, but these were not

unequivocal. The WS twin had higher power in the range of the slow oscillation (<1 Hz) in some but not all derivations, while less or equal values in the 1–2 Hz range during NREM sleep were also evidenced.

SLEEP SPINDLE ANALYSIS

Results of the sleep spindle analyses are presented in **Table 1**. Siblings most consistently differed in sleep spindle frequency and amplitude. The frequency (Hz) of both slow and fast sleep spindles were higher in the WS than in the TD twin. In contrast spindles (slow and fast) of the WS twin were characterized by lower amplitude (μ V) than spindles of the TD twin. Last, but not least shorter sleep spindles were characteristic for the WS twin in comparison with his TD sister. This latter difference was mostly expressed in the case of fast sleep spindles, and less so for slow spindles. Differences in slow and fast sleep spindle densities (min^{-1}) were usually low and/or inconsistent across the nights.

Discussion

Here we provide information on the differences and similarities between the sleep of a twin pair discordant for WS. Our aim was to replicate our previous statistical findings in an individualized analysis based on a case study in which psychosocial,

Table 1. Data on the sleep spindles of the twins*

EEG derivation	Slow spindles				Fast spindles			
	peak frequency (Hz)	density (min ⁻¹)	duration (s)	amplitude (μV)	peak frequency (Hz)	density (min ⁻¹)	duration (s)	amplitude (μV)
Lab	F3	12.77 (11.60)	7.23 (8.26)	1.99 (2.20)	1.11 (1.94)	13.92 (13.23)	6.44 (6.04)	2.70 (4.38)
	F4		7.57 (7.99)	2.04 (2.17)	1.15 (1.89)		6.69 (5.19)	2.96 (4.05)
	P3		7.01 (8.46)	2.07 (2.13)	1.07 (1.61)		7.86 (6.79)	3.17 (5.53)
	P4		7.68 (8.31)	2.06 (2.13)	0.97 (1.52)		7.02 (6.28)	2.35 (4.39)
Home	F3	11.83 (11.47)	8.76 (7.98)	2.10 (2.10)	1.01 (1.94)	14.14 (13.50)	6.81 (6.89)	3.73 (3.84)
	F4		8.47 (7.97)	2.14 (2.11)	1.08 (2.06)		6.31 (7.05)	3.54 (4.12)
	P3		8.73 (8.20)	2.14 (2.06)	0.98 (1.54)		8.05 (8.01)	4.27 (5.40)
	P4		8.77 (8.38)	2.15 (2.07)	0.95 (1.52)		7.45 (8.00)	3.53 (4.76)

*Values are given in the following format: WS (TD). In cases were WS > TD **bold** characters are used. *Italics* denote WS < TD. Peak frequencies are derivation-independent in accordance with the IAM procedure of sleep spindle analysis.

socioeconomic and environmental factors are controlled. Moreover, we aimed to compare some sleep-wake variables which were not analyzed before in subjects with WS. These were the EEG spectra in wakefulness, detailed sleep spindle analysis as well as the separation of state-specific and state-independent EEG alterations.

Reported WS-related macrostructural sleep alterations^{11, 13, 14} were reflected in the differences in sleep architecture between the twins. Lower sleep efficiency and higher WASO of the WS twin was evident in the laboratory as well as during the ambulatory home recording. Likewise the previously reported difference in SWS was supported by the higher relative SWS time of the WS twin during both laboratory and home sleep. In contrast the lower REM sleep values of WS subjects^{11, 13, 14} were not supported by our case study. Both laboratory and home records yielded equal percents of REM sleep time in the twins. In other words alteration in sleep continuity (low sleep efficiency, high WASO) as well as increased SWS seem to be core features of the disorder, while reduced REM sleep might be at least in part consequences of some non-specific environmental (sleep-related) or even non-WS-related genetic factors. Obviously, the deliberate testing of this statement needs further empirical support and future studies.

Our spectral EEG results were supportive for a strong reliability of this EEG measure as well as for a state-independently decreased EEG power in the α range. Although reports on decreased α power during NREM and REM sleep of WS patients were published before^{13, 15}, no analyses focusing on wakefulness were carried out in these studies. According to our present case study the decreased EEG α power in the WS twin is particularly evident during presleep wakefulness, when clear α peaks emerge in the EEG spectra of different derivations in the TD twin. No such peaks are seen in the WS twin. We can only speculate whether this striking decrease in EEG α waves is characteristic for a larger WS sample. Reports on decreased NREM and REM sleep α in WS^{13, 15} as well as the several strong state-independent, individual features in EEG power³⁰ are suggestive for a general α EEG anomaly in WS. Given the strong evidences for the posterior (parietal and occipital) origin of α waves, as well as the relationship between α waves and visual information processing we could speculate that this EEG phenotype is a direct reflection of the parieto-occipital anomaly and visuospatial dysfunction in WS.

A displacement of the σ spectral peak toward higher frequency in NREM sleep was evident in our

present study. Together with the lack of a clear slow spindle (low σ) peak with anterior predominance this finding is coherent with the earlier reports¹⁵. The finding is consistent with the notion of the NREM sleep-dependent acceleration of the thalamocortical oscillatory dynamics in WS.

No direct analyses of sleep spindles were performed in subjects with WS before. Here we provide the results of the IAM of sleep spindle analyses for the whole nights of NREM sleep in the twins. Analyses reveal faster sleep spindling with lower mean amplitude as well as shorter bursts of fast sleep spindles in the WS twin as compared to the TD twin. These findings cohere with the notion of an accelerated thalamocortical oscillatory dynamism in the NREM phase of sleep of subjects with WS¹⁵. Moreover, results of our current analyses of the amplitude of spindle events further strengthen the report of a decreased NREM sleep σ power in patients with WS¹³. It remains to be determined whether the reported shortening of the fast sleep spindle bursts of the WS twin is a general feature of WS or some accidental phenotype. It is worth noting, that the shortening of spindle bursts was found to be a potential biomarker of dementia among older subjects³¹, thus the cognitive deficits of WS subjects could be related to the shortening of sleep spindle bursts.

Although our understanding about the association of the genetic alterations and the typical behavioural phenotypes in WS is fragmented, considerable effort has been made to delineate genotype-phenotype correlations in this genetic syndrome. Out of the 25–28 genes affected in WS, some are associated with the typical somatic alterations, i.e. connective tissue dysfunction, others remain unknown as of today in terms of biological function and disease pathology. It is conceivable that the neuropsychiatric alterations should be explicable by haploinsufficiency of genes shown to be strongly expressed in the developing or adult CNS by expression studies. Alternatively, these symptoms might also be caused by direct or indirect downstream effects, or possibly the interaction of single gene-related effects. WS genes expressed in the CNS include cytoplasmic linker 2 (CLIP2), syntaxin 1A (STX1A), frizzled 9 (Fz9D), and LIM domain kinase 1 (LIMK1)³². CLIP2 encodes a cytoplasmic linker protein responsible for interactions of intracellular organelles and the microtubule network. LIMK1 encodes a cytoplasmic protein kinase that plays a role as a regulator of cofilin-actin dynamics. These two genes are possible candidates for explaining structural and functional abnormalities in WS, as they both regulate

cytoskeletal processes that influence neuronal structure, synaptic plasticity and axonal guidance. The protein coded by STX1A is connected to neurotransmitter release by synaptic docking. Although general transcription factor II-I repeat domain-containing 1 (GTF2IRD1) and general transcription factor II-Ii (GTF2I) were not covered by the assay used in this study, they should be mentioned as genes coding transcription factors of yet unknown functions.

Atypical deletions can help to narrow the set of genes responsible for the neuropsychiatric alterations in WS. Several cases have been described with typical WS behavioural phenotypes but with smaller deletions sparing STX1A and all proximal genes³². These findings question the role of STX1A and FZD9 in the development of the behavioural and cognitive abnormalities. *Dai et al*³³ described a patient with atypical deletions of the WBCR incorporating GTF2IRD1 but not GTF2I. Based on the detailed cognitive and behavioural analysis of this patient and her comparison to WS patients carrying typical deletions the authors suggested that GTF2IRD1 is associated with visuospatial deficits while GTF2I may be related to the typical social phenotype in WS. This hypothesis was backed by the finding that the mouse model lacking one copy of GTF2I demonstrates increased overly social behaviour³⁴. Conversely, in autism that is connected with decreased social behaviour, genome-wide analysis revealed an increased prevalence of microduplications in the WBCR³⁵. In spite of this marked contrasts in genetics (microdeletion vs. duplication) and social phenotype (hyper vs. hyposociability) of WS and autism, the sleep EEG profiles of the two syndromes share some commonalities, like increased WASO, decreased EEG α and σ power in the NREM phase^{4, 13} (see also the present findings).

Imaging studies in WS patients showed interrelated structural and functional abnormalities including grey matter reductions bilaterally in the intraparietal sulcus and the orbitofrontal (OFC) cortex, deficits in the dorsal visual stream and hippocampal activation, and the dissociation of OFC-amygdala interactions⁵. These results pointing to differentially altered neural connectivity, together with findings from WS animal models³⁴, although on a solely speculative basis, might help to explain the perturbed sleep architecture and EEG oscillations identified in WS.

To our knowledge this is the first twin study focusing on sleep of a subject with WS. Potential shortcomings of our approach are the discordance in sex of the twins. Gender differences in sleep

EEG of adults between the ages of 20–60 years were reported in previous studies³⁶, thus our findings are uncontrolled for this possibility. Among the sexually dimorphic sleep EEG features higher EEG power in females compared to males³⁶ as well as menstrual cycle-related fluctuations in σ EEG frequency³⁷ were reported before. These could contribute to our present results; however almost all of the differences reported here cohere with previous gender-matched statistical findings^{13–15}. Moreover, we tested the repeatability of the results by recording sleep after one year in home settings. In sum, comparing polygraphic sleep data of the twins discordant for WS support the previously reported sleep architectural peculiarities of 7q11.23 micro-deletion. Among these low sleep duration, reduced sleep efficiency, higher WASO and increased SWS of the WS twin was evident during both recording nights. In contrast previously reported differences in REM sleep percent were not supported in this twin study. Inter-twin EEG spectral differences

strongly supported the thesis of a reduced α/σ power in WS. Together with the results of the sleep spindle analysis the above findings cohere with the notion of an accelerated thalamocortical oscillatory dynamics during NREM sleep in WS. Our report raised the possibility of a state-independent α EEG anomaly in WS, with potential relevance in the WS-specific visuospatial dysfunction. The relevance and replicability of lower amplitude and shorter sleep spindle bursts in WS waits for future research in the field.

ACKNOWLEDGEMENT

The study was supported by the Hungarian National Science Found (OTKA-NF60806 to I.K. and OTKA-PD 83876 to JMR). The twins and all other members of their family kindly and patiently collaborated with us during the whole course of the study. Authors would like to express their appreciation and thanks for their patience and understanding during this process.

REFERENCES

1. Harvey MT, Kennedy CH. Polysomnographic phenotypes in developmental disabilities. *Int J Dev Neurosci* 2002; 20(3-5):443-8.
2. Philipsen A, Feige B, Hesslinger B, et al. Sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled polysomnographic study including spectral analysis of the sleep EEG. *Sleep* 2005;28(7):877-84.
3. Doran SM, Harvey MT, Horner RH, Scotti J. Sleep and Developmental Disabilities: Assessment, Treatment, and Outcome Measures. *Ment Retard* 2006;44(1):13-27.
4. Lázár AS, Lázár ZI, Bíró A, et al. Reduced fronto-cortical brain connectivity during NREM sleep in Asperger syndrome: an EEG spectral and phase coherence study. *Clin Neurophysiol* 2010;121(11):1844-54.
5. Meyer-Lindenberg A, Mervis CB, Berman KF. Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences on cognition and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(5):380-93.
6. Järvinen-Pasley A, Bellugi U, Reilly J, et al. Defining the social phenotype in Williams syndrome: a model for linking gene, the brain, and behavior. *Dev Psychopathol* 2008; 20:1-35.
7. Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lai Z, St. George M. The neurocognitive profile of Williams Syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *J Cogn Neurosci* 2000;12(Suppl 1):7-29.
8. Karmiloff-Smith A, Grant J, Berthoud I, Davies M, Howlin P, Udwin O. Language and Williams Syndrome: How intact is 'intact'? *Child Dev* 1997;68(2):246-62.
9. Leyfer OT, Woodruff-Borden J, Klein-Tasman BP, Fricke JS, Mervis CB. Prevalence of psychiatric disorders in 4-16-year-olds with Williams syndrome. *Am J Med Genet B, Neuropsychiatr Genet* 2006;141B(6):615-22.
10. Morris CA, Mervis CB. Williams syndrome and related disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:461-84.
11. Arens R, Wright B, Elliott J, et al. Periodic limb movement in sleep in children with Williams syndrome. *J Pediatr* 1998;133:670-4.
12. Goldman SE, Malow BA, Newman KD, Roof E, Dykens EM. Sleep patterns and daytime sleepiness in adolescents and young adults with Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2009;53:182-8.
13. Gombos F, Bódizs R, Kovács I. Atypical sleep architecture and altered EEG spectra in Williams Syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2011;55(3):255-62.
14. Mason TB, Arens R, Sharman J, et al. Sleep in children with Williams Syndrome. *Sleep Med* 2011;12(9):892-7.
15. Bódizs R, Gombos F, Kovács I. Sleep EEG fingerprints reveal accelerated thalamocortical oscillatory dynamics in Williams syndrome. *Res Dev Disabil* 2012;33:153-64.
16. Hackman DA, Farah MJ. Socioeconomic status and the developing brain. *Trends Cogn Sci* 2009;13(2):65-73.
17. Hackman DA, Farah MJ, Meaney MJ. Socioeconomic status and the brain: mechanistic insights from human and animal research. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:651-9.
18. Murphy MB, Greenberg F, Wilson G, Hughes M, DiLiberti J. Williams Syndrome in Twins. *Am J Med Genet Suppl* 1990;6:97-9.
19. Nakanishi T, Iwasaki Y, Momma K, Imai Y. Supravalvular aortic stenosis, pulmonary artery stenosis, and coronary artery stenosis in twins. *Pediatr Cardiol* 1996;17:125-8.
20. Castorina P, Selicorni A, Bedeschi F, Dalpra L, Larizza L. Genotype-Phenotype Correlation in Two Sets of Monozygotic Twins With Williams Syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69:107-11.
21. Volterra V, Longobardi E, Pezzini G, Vicari S, Antenore C.

- Visuo-spatial and linguistic abilities in a twin with Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1999;43(4):294-305.
22. Pankau R, Siebert R, Kautza M, et al. Familial Williams-Beuren Syndrome Showing Varying Clinical Expression. *Am J Med Genet* 2001;98:324-9.
 23. De Gennaro L, Marzano C, Fratello F, et al. The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: a twin study. *Ann Neurol* 2008;64(4):455-60.
 24. Stuppia L, Antonucci I, Palka G, Gatta V. Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human Genetic Diseases. *Int J Mol Sci* 2012;13(3):3245-76.
 25. Depienne C, Heron D, Betancur C, et al. Autism, language delay and mental retardation in a patient with 7q11 duplication. *J Med Genet* 2007;44(7):452-8.
 26. Jasper HH. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:370-5.
 27. Kemp B, Värri A, Rosa AC, Nielsen KD, Gade J. A simple format for exchange of digitized polygraphic recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;82:391-3.
 28. Rechtschaffen A, Kales A. Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
 29. Bódizs R, Körmendi J, Rigó P, Lázár AS. The individual adjustment method of sleep spindle analysis: Methodological improvements and roots in the fingerprint paradigm. *J Neurosci Methods* 2009;178:205-13.
 30. Tinguely G, Finelli LA, Landolt HP, Borbély AA, Achermann P. Functional EEG topography in sleep and waking: state-dependent and state-independent features. *Neuroimage* 2006;32(1):283-92.
 31. Ktonas PY, Golemati S, Xanthopoulos P, et al. Potential dementia biomarkers based on the time-varying microstructure of sleep EEG spindles. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007;2007:2464-7.
 32. Merla G, Brunetti-Pierri N, Micale L, Fusco C. Copy number variants at Williams-Beuren syndrome 7q11.23 region. *Hum Genet* 2010;128(1):3-26.
 33. Dai L, Bellugi U, Chen XN, et al. Is it Williams syndrome? GTF2IRD1 implicated in visual-spatial construction and GTF2I in sociability revealed by high resolution arrays. *Am J Med Genet A* 2009;149A(3):302-14.
 34. Osborne LR. Animal models of Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C(2):209-19.
 35. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron* 2011;70(5):863-85.
 36. Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 2001;38(2):232-42.
 37. Driver HS, Dijk DJ, Werth E, Biedermann K, Borbély AA. Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:728-35.

PÁLYÁZAT

A Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság (MKNFT) pályázatot ír ki a társaság jelképe (logo) megalkotása céljából.

A pályázaton bárki részt vehet, egyedüli feltétel a számlaképesség. Egy személy több logóval is pályázhat.

A pályázatra küldött logókat kis méretben (körülbelül 3×2 cm) kérjük elkészíteni és digitális formátumban (BMP vagy TIFF, JPEG, minimum 300 dpi), továbbá színesben kinyomtatva (körülbelül 6×4 cm méretben) ajánlott levélben eljuttatni az alábbi címre: Dr. Szabó Mihály, a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság Titkára, 5600 Békéscsaba, Szőlő utca 97/1, e-mail: medibird@t-online.hu.

A levélben kötetlen formában jelezni kell a beküldött tervek számát, a pályázó nevét, adószámát, postacímét és e-mail-címét, ha cégen keresztül pályázik, a cég nevét, telephelyét, adószámát.

A pályázat benyújtásának *határideje*: 2014. március 30.

A pályázatok értékelése az MKNFT teljes vezetősége által történik. Az eredményről a pályázat nyertesét és a többi pályázót legkésőbb 2014. május 30-ig levélben értesíti a társaság titkára.

A nyertes pályázat díja 30 000 Ft (harmincezer forint, bruttó).

A társaság vezetőségének elképzelése szerint a logo tartalmazza a társaság teljes nevét (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság), vagy kezdőbetűit (MKNFT), valamint alapításának évét (1957). A logo arculatának utalnia kell arra, hogy a társaság tagjainak feladata az ideg-izom rendszer elektromos tevékenységének vizsgálata. A társaság tevékenységéről bővebb információt kaphat a www.eeg-emg.honlapon.

Ne szerepeljen a logóban konkrét személy arca vagy feje.

Egyéb tekintetben, a logo alakjára, színvilágára nézve a pályázó szabad kezét kap.

Budapest, 2013. december 1.

Dr. Kamondi Anita,
az MKNFT elnöke

Dr. Szabó Mihály,
az MKNFT titkára

Dr. Clemens Béla,
az MKNFT vezetőségének tagja

RITKA BETEGSÉGEK – KÜZDELEM AZ ÉLET HATÁRAIN

Garzuly Ferenc, Tóth Csaba, Kálmán Bernadette

Esettanulmányok orvosoknak, orvostanhallgatóknak

Megjelent az Oriold és Tsai kiadó gondozásában Garzuly Ferenc, Tóth Csaba, Kálmán Bernadette: *Ritka betegségek – küzdelem az élet határain* című könyve, egy sorozat immáron harmadik darabja. Ez a kötet az országban egyedülálló patológiai-neuropatológiai műhely évek alatt nagy szakmai gondossággal összegyűjtött és elemzett eseteinek tematikus válogatását foglalja össze. Ezen munkák szellemi atyja és irányítója dr. Garzuly Ferenc, a Pécsi Tudományegyetem címzetes egyetemi tanára, a Környey-féle neuropatológiai iskola kiváló folytatója, aki két évtizedig a szombathelyi Markusovszky Egyetemi Oktatókórház Neurológiai Osztályát vezette. Tíz éve a Patológiai Osztály orvosainak újbóli munkatársaként szervezi a kórház orvosai részére a kazuistikai (klinikopatológiai) esetismertetések, amelyek az évek során az ország talán legnívósabb és legjelentősebb ilyen jellegű konferenciáivá fejlődtek. Ez a kötet ezen rendezvények tanulságos esetei közül a halálos fenyegetéssel járó ritka betegségeket tárgyalja.

A könyvben 50 esetismertetés szerepel, amelyek a betegségek széles skáláját jelenítik meg a ritka extrauterin, májba ágyazódott graviditástól a primer, szekunder és familiáris amyloidosisokig. Minden eset részletes klinikai, laboratóriumi, patológiai-szövettani, képalkotó diagnosztikai, gyakran molekuláris genetikai vizsgálati adatokat tartalmaz, gazdag képanyaggal.

A könyv számos példán át illusztrálja, hogy ritkán előforduló betegségek esetén az orvosi rutin, a sémás gondolkodás, a „szokványos” logika és

nemegyszer a kórismézéshez rendelkezésre álló idő rövidsége mennyire megnehezítheti a betegség diagnosztizálását, amiből az ettől eltérő gondolkodás, gondos oknyomozó munka, orvosi „művészet” jelentheti a kivezető utat. Az esetismertetések lebilincselő módon és olvasmányosan vezetnek végig a diagnózishoz vezető úton, annak nehézségeit és szépségeit egyaránt bemutatva.

A könyv ugyanakkor az „esetorientált oktatás” kitűnő példája, a betegségek komplex tanulmányozásának, az oktatói munkában való felhasználásának magas színvonalú illusztrációja. A ritka betegségekről és diagnosztizálásuk nehézségeiről a könyv bevezető részében rövid írásokat, kisebb tanulmányokat olvashatunk dr. Kovács L. Gábertől, dr. Bogár Lajostól, dr. Pfliegler Györgytől, dr. Méhes Gábertől és dr. Szirmai Imrétől.

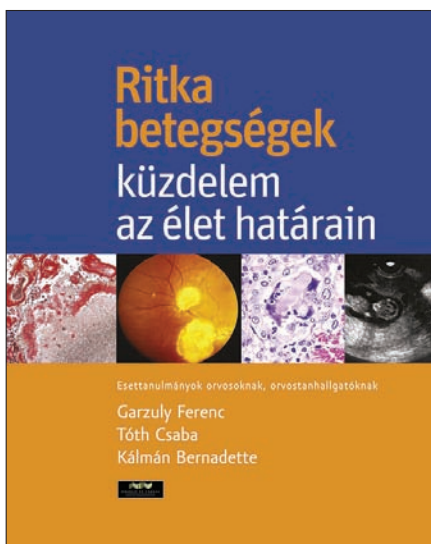
Külön érdeme a könyvnek az előző kötetekhez hasonlóan a kitűnő tipográfiai munka, a kiváló

képi illusztráció, a nagyon jó minőségű képanyag, amely nemcsak szakmai, hanem esztétikai élményt is nyújt.

Garzuly Ferenc, Tóth Csaba, Kálmán Bernadette könyve az orvosi szakma gyakran elfeledett szépségeivel ajándékoz meg bennünket, és melegen ajánlható az orvostanhallgatók, rezidensek, valamint fiatal és idősebb szakorvosok számára egyaránt, tanulságos és élvezetes élményanyagot kínálva.

Debrecen, 2014. január 2.

Dr. Mechler Ferenc



NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY: SZERKESZTŐSÉGI FELKÉRÉSRE SZEGEDI IDEGKUTATÓK KINURENIN-TÉMAKÖRBEN SZÜLETETT MUNKÁJA JELENT MEG A NEVES SZAKLAPBAN (IF: 33,078)

A *Nature Reviews Drug Discovery* szerkesztőségének megkeresésére a közelmúltban szegedi neurológusok és elméleti szakemberek foglalták össze az elmúlt évtizedben kapott eredményeket saját közös kutatási adataik alapján (Vécsei, László, Szalárdy, Levente, Fülöp, Ferenc, Toldi, József: *Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. Nature Reviews Drug Discovery 2013; 12:64-82.*). Kevéssé ismert ugyanis, hogy a triptofán döntő mértékben kinureninné metabolizálódik. Noha Liebig már 1853-ban izolálta a kinurénsavat, a kinureninrendszer idegrendszeri hatása csak alig több mint három évtizede vált ismertté. A kinurenin enzimatikusan kinurénsavvá alakul, amely számos receptoron hatva gátló hatású. A szegedi csoport vizsgálatai szerint a kinurénsav kis dózisban facilitálni, míg nagyobb koncentrációban gátolni képes a neuronális aktivitást, mintegy Janus-arcú effektusa van. Ezzel szemben a másik útvonalon keletkező kinolinsav excitáló effektust fejt ki, majd a további metabolikus lépésekben NAD-dá alakul. Ennek révén a kinurenin-anyagcsere meghatározó szerepet

játszik a Szent-Györgyi–Krebs-ciklus és a terminális oxidáció között.

Az elmúlt évek során bebizonyosodott, hogy a kinureninrendszer – más transzmitter rendszerekhez hasonlóan – komoly szerepet játszik számos idegrendszeri kórkép kialakulásában (dementia, epilepszia, ischaemia, traumás agysérülés, sclerosis multiplex, Parkinson-kór, Huntington-kór és más neurodegeneratív kórképek). A szegedi csoport preklinikai adatai felvetették a kinureninrendszer migrén kialakulásában betöltött szerepét. Emellett szabadalmakat jelentettek meg az újonnan szintetizált kinurénsav-analógokkal kapott eredményeikkel kapcsolatban a Huntington-kór, a migrén és a gyulladásos kórképek terápiájának területén. A program célja az, hogy még jobban megismerjük e rendszer szerepét a neurológiai kórképek kialakulásában. Az újonnan szintetizált kinurénsav-analógokkal kapott preklinikai eredmények pedig gazdagítják a farmakológiai ismeretanyagot.

Dr. Vécsei László
Szeged

Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions.

Vécsei L, Szalárdy L, Fülöp F, Toldi J.

Nat Rev Drug Discov 2013 Jan;12(1):64-82. doi: 10.1038/nrd3793. Epub 2012 Dec 14.

Abstract

Various pathologies of the central nervous system (CNS) are accompanied by alterations in tryptophan metabolism. The main metabolic route of tryptophan degradation is the kynurenine pathway; its metabolites are responsible for a broad spectrum of effects, including the endogenous regulation of neuronal excitability and the initiation of immune tolerance. This Review highlights the involvement of the kynurenine system in the pathology of neurodegenerative disorders, pain syndromes and autoimmune diseases through a detailed discussion of its potential implications in Huntington's disease, migraine and multiple sclerosis. The most effective preclinical drug candidates are discussed and attention is paid to currently under-investigated roles of the kynurenine pathway in the CNS, where modulation of kynurenine metabolism might be of therapeutic value.



Hazai rendezvények

2014. május 9–10. **A Magyar Fejfájás Társaság XXI. Kongresszusa** – Siófok
Inf.: info@top-congress.hu
2014. október 2–4. **A Magyarországi Fájdalom Társaság és a IV. Neurostimulációs Szimpózium közös Kongresszusa** – Pécs
Inf.: erika.kulcsar@pcongress.hu
2014. november 29. **Az Idegtudományi Doktori Iskola V. PhD Szimpóziuma** – Debrecen
Inf.: kisvarday@anat.med.unideb.hu

Külföldi rendezvények

- May 04 2014–May 09 **ESC – European Stroke Conference 2014** – Nice, France
Inf.: <http://www.eurostroke.org/>
- May 07 2014–May 10 2014 **7th World Congress of the World Institute of Pain (WIP 2014)** – Maastrich, The Netherlands
Inf.: www.kenes.com/wip2014
- May 08 2014–May 11 2014 **8th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)** – Berlin, Germany
Inf.: <http://comtecmed.com/cony/2014/>
- May 18-20, 2014 **2014 Society of Neurological Surgeons` Annual Meeting** – Rochester (MN), Minnesota, United States
Inf.: <http://www.comtecmed.com/>
- May 31 2014–June 03 2014 **Joint Congress of European Neurology (EFNS-ENS)** – Istanbul, Turkey
Inf.: <http://efns2014.efns.org/>
- June 8-12, 2014 **Movement Disorder Society Annual Congress 2014** – Stockholm, Sweden
Inf.: http://www.movementdisorders.org/congress/past_and_future.php
Inf.: <http://www.worldneurologyonline.com/article/mark-your-calendars/#sthash.dPLD7YLw.dpuf>
- June 29–July 3, 2014 **11th European Congress on Epileptology** – Stockholm, Sweden
Inf.: <http://epilepsycongress.org/>
- July 05 2014–July 09 2014 **9th FENS Forum of Neuroscience** – Milan
Inf.: <http://fens2014.neurosciences.asso.fr/index.php>



Nézzen be hozzánk

Naponta többször frissülő
tartalommal várja Önt
orvosszakmai portálunk,
a www.eLitMed.hu.

naponta!



Hét rangos és elismert
orvosi szaklap
ingyenesen hozzáférhető
tartalma egy helyen

LAM

Tudományos cikkek
Aszklepion – orvoslás a társtudományok
és művészetek tükrében

LAM Extra Háziorvosoknak

LAM KID (Kalcium Interdiszciplináris Fórum)

Ideggyógyászati Szemle

– az egyetlen impakt faktorral rendelkező
magyar nyelvű folyóirat IF: 0,348

Hypertonia és Nephrologia

Nővér

Hivatásunk

Válogasson Ön is
szakmai és kulturális
cikk-kínálatunkból!

- Cikkek teljes terjedelemben
- Közel 6500 lektorált közlemény
- Naponta friss hírek
- Összesen több mint 11 000 cikk

Mérvadó, naprakész tartalom

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Az egyetlen impaktfaktorról
rendelkező, magyar nyelvű
orvostudományi folyóirat
Magyarországon.

A print+online együttes éves előfizetési díj 7900 Ft!

Megrendelheti a Literatura Medica Kiadónál
telefonon (06 1 316 4556), e-mailben (litmed@lam.hu)
vagy online (www.elitmed.hu).

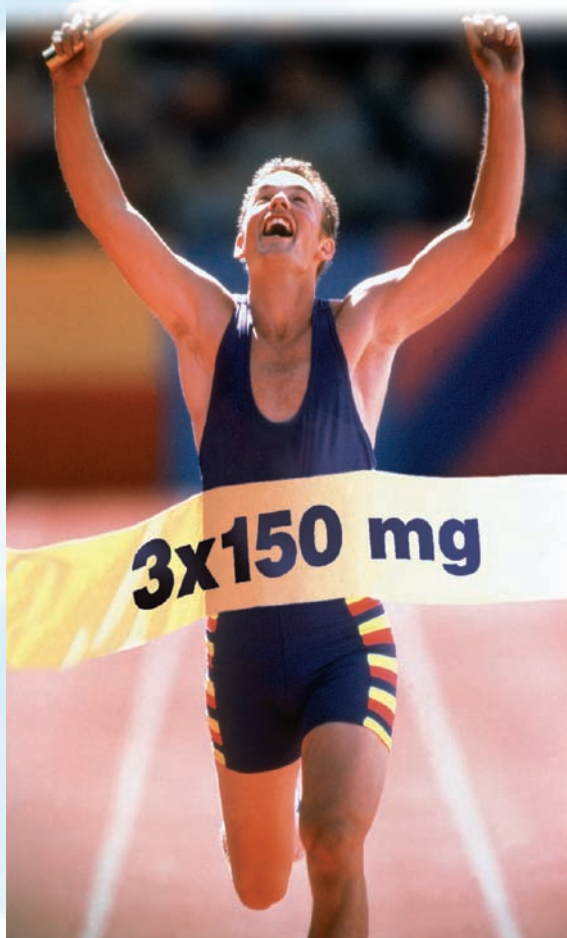


MYDETON[®]
tolperizon 50 mg, 150 mg filmtabletta

A BEFUTÓ

Centrális izomrelaxáns

70% Eü támogatás
post-stroke kezelésében



BÍZZON A TÖBB ÉVTIZEDES GYAKORLATBAN!



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Szakorvosi Marketing Osztály: 431 5720 www.richter.hu
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 drugsafety@richter.hu

Gyógyszerkészítmény megnevezése: Mydeton 50 mg filmtabletta 30x, Mydeton 150 mg filmtabletta 30x. **Hatóanyag:** 50 mg vagy 150 mg tolperizon-hidroklorid filmtablettaként. **Terápiás javallatok:** Spaszticitás tüneti kezelése felnőttekben stroke-ot követő állapotban. **Adagolás:** 150-450 mg 3 részre osztva a beteg igényeinek megfelelően. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Mydeton alkalmazása mellett előforduló mellékhatások nem gyakoriak, ritkák, illetve nagyon ritkák. Ezek között előfordulhat rossz közérzet, fáradtság, dyspepsia, hasmenés, hypotonia, fejfájás, szédülés, alvászavar. **Rendelhetőség:** Csak vényre kiadható gyógyszer. **Teljes ár, normatív támogatás, normatív térítés, Eü70% támogatás** (16 igénypontnak megfelelően), **Eü térítés:** Mydeton 50 mg filmtabl. 30x: 723 ft, 128 ft, **595 ft, 357 ft, 366 ft**; Mydeton 150 mg filmtabl. 30x: 972 ft, 168 ft, **804 ft, 471 ft, 501 ft**. Forgalomba hozatali engedélyszám: OGYI-T-3282/02. (Mydeton 50 mg filmtabletta 30x), OGYI-T-3282/03. (Mydeton 150 mg filmtabletta 30x). További részletes információkat az alkalmazási előírt tartalmaz! Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. Lezárás dátuma: 2013.11.22.